

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND

Keemia Instituut

**ISOMANNIIDSETE LIGANDIDE RAKENDAMINE
ASÜMMEETRILISES SÜNTEESIS**

Magistritöö (30 EAP)

Siim Laanesoo

Juhendaja: Lauri Toom, Ph.D

TARTU 2017

Infoleht

Pealkiri: Isomanniidsete ligandide rakendamine asümmeetrilises sünteesis

Kokkuvõte: Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli sünteesida erinevad bidentaatsed *N*- ja *P*-isomanniidseid ligande ning testida nende potentsiaali asümmeetrilises sünteesis. Projekti käigus näidati, et sünteesitud isomanniidsed ligandid ei olnud võimelised andma stereoselektiivsust asümmeetrilises allüülses alküleerimisreaktsioonis ja asümmeetrilises vesinikülekanne taandamisel. Samas on isomanniidsed ligandid varasemalt kirjanduses näidanud katalüütilist aktiivsust ning võivad anda stereoselektiivsusi muudes reaktsioonitingimustes kui käesolevas töös prooviti. Samas oli selgeid tõendeid, et antud ligandid on võimelised koordineerima pallaadiumallüül- ja iriidium-*cod*-tüüpi kompleksidega. Karakteriseeriti erinevate TMR meetoditega (näiteks ^{31}P , ^1H - ^{31}P HMBC, NOE, mille abil kompleksimoodustamise teke üheselt tõestati) abil saadud kompleksid. Mõningal määral optimeeriti asümmeetriliste reaktsioonide reaktsioonitingimusi, kuigi need ei andnud soovitud tulemusi. Kiraalse HPLC-ga töötati välja meetod lahutamaks reaktsioonides tekkivaid enantiomeere.

Märksõnad: asümmeetriline süntees, isomanniid, asümmeetriline allüülne alküleerimine, asümmeetriline vesinikülekanne taandamine

CERCS kood: P390 Orgaaniline keemia

Title: Application of isomannide-like ligands in asymmetric synthesis

Summary: The aim of this master thesis was to synthesize different bidentate isomannide ligands from isomannide, which itself is derived from natural sources, containing amino or phosphine linking groups and to test their ability to give enantioselectivities in different catalytic asymmetric reactions. During the course of the project it was shown that isomannide ligands did not show any catalytic activity despite that some of those ligands were shown before an excellent catalytic activity in various types of asymmetric reactions. There were evidences that different palladium-allyl and iridium-cod complexes had been formed. Those complexes were characterized by different NMR methods (for example ^{31}P , ^1H - ^{31}P HMBC, NOE experiments certainly confirmed formation of those complexes). Some of the parameters of asymmetric reactions were optimized, but it was not give desired results. On the chiral HPLC, methods were developed to separate enantiomers, which had formed in the corresponding reactions.

Keywords: asymmetric synthesis, isomannide, asymmetric allylic alkylation, asymmetric transfer hydrogenation

CERCS code: P390 Organic chemistry

Sisukord

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | Sissejuhatus..... | 8 |
| 2 | Kirjanduse ülevaade..... | 10 |
| 2.1 | Asümmeetriline süntees | 10 |
| 2.1.1 | Stöhhiomeetriline asümmeetriline süntees | 10 |
| 2.1.1.1 | Endersi SAMP/RAMP hüdrasooni alküleerimisreaktsioon..... | 10 |
| 2.1.1.2 | Katalüütiline asümmeetriline süntees | 11 |
| 2.2 | Kiraalsed ligandid | 12 |
| 2.2.1 | BINAP | 13 |
| 2.2.2 | Bimorfoliinid | 13 |
| 2.2.3 | Isomanniidil ja isosorbiidil põhinevad ligandid | 14 |
| 2.2.3.1 | Lämmastikligandide süntees kasutades reduktiivset amineerimist | 15 |
| 2.2.3.2 | Nukleofiilne asendusreaktsioon fosfiinligandide sünteesimiseks..... | 16 |
| 2.3 | Tsuji-Trosti asümmeetriline allüülne alküleerimine | 17 |
| 2.3.1 | Allüülse asendusreaktsiooni mehhanism..... | 17 |
| 2.3.2 | Nukleofiilid allüülses asendusreaktsioonis..... | 18 |
| 2.3.2.1 | „Pehme“ ja „jäikade“ nukleofiilide võrdlus..... | 18 |
| 2.3.3 | Enantioselektiivsuse teke Tsuji-Trosti reaktsioonis | 19 |
| 2.3.4 | Solvendivalik asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral | 20 |
| 2.3.5 | Reaktsioonitingimuste mõju selektiivsusele ja saagisele | 20 |
| 2.3.5.1 | Temperatuuri mõju asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral..... | 20 |
| 2.3.5.2 | Reaktsiooniaeg asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral | 20 |
| 2.3.5.3 | Katalüsaatori suhe ligandi ja substraadiga asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral | 20 |
| 2.3.5.4 | Substraadieffekt enantioselektiivsusele ja saagisele asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral | 21 |
| 2.4 | Ketoonide asümmeetriline vesinikülekande taandamine..... | 21 |
| 2.4.1 | Ketoonide taandamise vesinikülekande mehhanism | 21 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.4.2 | Vesinikuallikad asümmeetrilises vesinikülekande taandamisel | 22 |
| 2.4.3 | Reaktsiooni tingimuste mõju selektiivsusele ja saagisele asümmeetrilise vesinikülekande taandamisel | 22 |
| 2.4.3.1 | Reaktsiooniaeg..... | 22 |
| 2.4.3.2 | Temperatuur asümmeetrilise vesinikülekande taandamisel | 23 |
| 2.4.3.3 | Katalüsaatori ja ligandi suhe asümmeetrilise vesinikülekande taandamisel..... | 23 |
| 2.4.3.4 | Substraadi mõju asümmeetrilise vesinikülekande taandamisel | 23 |
| 3 | Eksperimentaalne osa..... | 24 |
| 3.1 | Aparatuur ja töövahendid..... | 24 |
| 3.2 | Üldine eeskiri lämmastikligandide sünteesiks kasutades reduktiivset amineerimist.. | 24 |
| 3.3 | Difosfiinligandi 3 süntees | 26 |
| 3.3.1 | (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani (ühend 11) fosfineerimine difenüülfosfiidaniooniga | 26 |
| 3.4 | Difosfiin-ligandi 3 komplekseerumine siirdemetallide kompleksidega | 27 |
| 3.4.1 | Difosfiinligandi komplekseerumine Pd-kompleksiga | 27 |
| 3.4.2 | Difosfiinligandi komplekseerumine Ir-kompleksiga..... | 28 |
| 3.4.3 | Difosfiinligandi 3 komplekseerumine Pd-tsükloheksüülkompleksiga | 28 |
| 3.5 | Allüülne alküleerimine..... | 29 |
| 3.5.1 | Üldine asümmeetrilise allüülse alküleerimise eeskiri faasiülekande katalüsaatoriga | 29 |
| 3.5.2 | Allüülne alküleerimine mittekiraalse ligandiga..... | 30 |
| 3.6 | Üldine asümmeetriline vesinikülekande taandamise protseduur | 31 |
| 4 | Tulemused ja arutelu | 32 |
| 4.1 | Lämmastikligandide süntees kasutades reduktiivset amineerimist..... | 32 |
| 4.2 | (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani reaktsioon difenüülfosfiidiga | 33 |
| 4.3 | Difosfiinligandi 3 komplekseerumine siirdemetallide kompleksidega..... | 35 |
| 4.4 | Asümmeetriline allüülne alküleerimine | 36 |
| 4.5 | Asümmeetriline vesinikülekande taandamine | 37 |
| 5 | Kokkuvõte..... | 39 |
| 6 | Summary | 40 |
| 7 | Tänuõnad | 41 |

| | | |
|---|-----------------------------------|----|
| 8 | Kasutatud kirjanduse loetelu..... | 42 |
| 9 | Lisad..... | 47 |

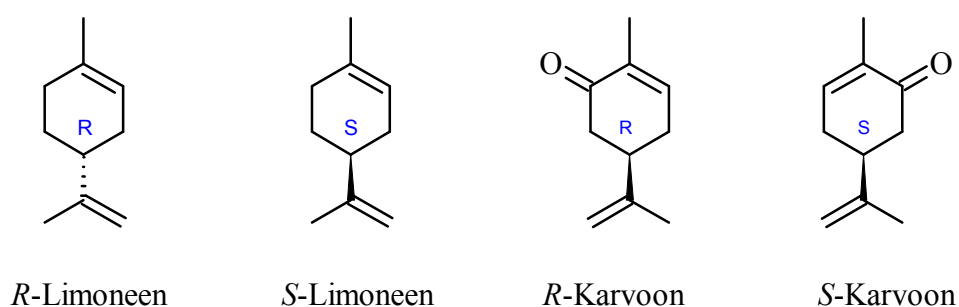
Töös kasutatavad lühendid

| | |
|------------------------------------|--|
| AAA | – asümmeetriline allüülne alküleerimine |
| BINAP | – 2,2'-bis(difenüülfosfino)-1,1'-binaftüül |
| BSA | – bis(trimetüülsilüül)atsetamiid |
| C ₂ | – <i>twofold symmetry axis</i> (kahekordne sümmeetriatelg) |
| cod | – <i>cyclooctadiene</i> (tsüklooktadieen) |
| cy | – <i>cyclohexyl</i> (tsükloheksüül) |
| DCM | – <i>dichloromethane</i> (diklorometaan) |
| ddppm | – <i>1,4:3,6-dianhydro-2,5-bis(diphenylphosphino)-D-mannitol</i> (1,4:3,6-dianhüdro-2,5-bis(difenüülfosfiino)-D-mannitool) ehk (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-bis(difenüülfosfiino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan |
| DMAP | – dimetüülaminopüridiin |
| DPPBA | – <i>Diphenylphosphino benzoic acid</i> (difenüülfosfinobensoehape) |
| ee | – <i>enantiomeric excess</i> (enantiomeerne liig) |
| Et ₂ O | – dietüüleeter |
| EtOAc | – etüülatsetaat |
| EtOH | – etanool |
| HMBC | – <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (Heteroaatomite mitmesideme vaheline korrelatsioon) |
| HPLC | – <i>high performance liquid chromatography</i> (kõrglahutus-vedelikkromatograafia) |
| <i>i</i> -PrOH | – propaan-2-ool |
| L, L ₁ , L ₂ | – ligand |
| M | – metall |
| <i>n</i> -BuLi | – <i>n</i> -butüüllitium |
| NOE | – <i>Nuclear Overhauser Effect</i> |
| NOESY | – <i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i> (tuuma Overhauseri spektroskoopia) |

| | |
|------|--|
| Nu | – nukleofiil |
| ppm | – <i>parts per million</i> (millioni kohta) |
| R | – alküülahel |
| RAMP | – (<i>R</i>)-1-amino-2-metoksümetüülpürrolidiin |
| Rs | – steeriliselt suurem alküülahel |
| rt | – <i>room temperature</i> (toatemperatuur) |
| Rv | – steeriliselt väiksem alküülahel |
| SAMP | – (<i>S</i>)-1-amino-2-metoksümetüülpürrolidiin |
| TEA | – trietüülamiin |
| TFE | – 2,2,2-trifluoroetanool |
| TLC | – <i>thin layer chromatography</i> (õhukese kihi kromatograafia) |
| TMR | – tuumamagnetresonants |
| UV | – ultraviolettkiirgus |
| X | – „lahkuv“ rühm |

1 Sissejuhatus

Keemiliste ühendite puhul on peale aatomite omavahelistele ühendustele oluline ka nende ruumiline paigutus, sellisel erinevusel teevad väga hästi vahet kõikvõimalikud biosüsteemid. Aatomite ruumiline paigutus võib erineda molekulides ning üheks selliseks olukorraks on molekuli kiraalsus. Molekulid, millel on olemas kiraalne tsester, nimetatakse enantiomeerideks. Tuntud kiraalsed molekulid on näiteks limoneen ja karvoon (joonis 1). Selleks, et neid molekule sünteesida üksteisest eraldi, tuleb kasutada asümmeetrilisi meetodeid, mille käigus kantakse produktile kindel stereokeemia.



Joonis 1. Limoneeni ja karvooni enantiomeerid

Limoneeni ja karvooni (joonis 1) eri enantiomeeridel on täpselt samasugused keemilised ja füüsikalised omadused. Limoneenil on üks kiraalne tsester, selle *R*-konfiguratsiooni korral ühendil tugev apelsini lõhn, *S*-enantiomeeri korral on ühendil männi lõhn.

Asümmeetriline süntees on olnud pikka aega keemikute jaoks üks suuremaid probleeme. Vajadus kindla stereokeemiaga produkti järgi tuleneb sellest, et biosüsteemid reageerivad erinevatele enantiomeeridele erinevalt ning seejuures on tundlikud ka vastasenantiomeeri väiksele kogusele. Enantiomeeride lahutamise ratseemilisest segust teeb raskeks asjaolu, et eri enantiomeeridel on samasugused füüsikalised ning keemilised omadused. Meetodid ratseemilise segu puhastamiseks on võrdlemisi kallid nagu näiteks lahutamine kiraalse kromatograafia abil.

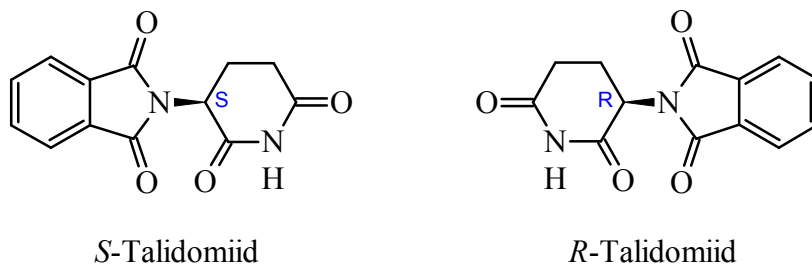
Strateegiliselt on otstarbekam saada kindla stereokeemiaga produkti sünteesides seda asümmeetriliste meetoditega. Asümmeetrilist sünteesi on võimalik teha nii katalüütiliselt kui ka stöhhiomeetrilistes kogustes. Aatomökonoomika ning odavuse seisukohalt võiks paremad meetodid olla katalüütilised, kui jätta välja bioloogilised katalüsaatorid, mis tihti on võrdlemisi kallid ning kitsa tööalaga.

Selles töös võetakse vaatluse alla looduslikust materjalist isosorbiidist/isomanniidist sünteesitud ligandid, millel on di-endo konfiguratsioon. Isomanniidist pärinevad ligandid on perspektiivikad, sest neid on võimalik saada looduslikust toorainest, seega on protsess roheline ning odavam. Töö eesmärgiks on saada aimu, millised võimalused on manniidsete ligandidega teha asümmeetrilist sünteesi, kasutades selleks nii *P*- kui *N*-tüüpi ligande.

2 Kirjanduse ülevaade

2.1 Asümmeetriline süntees

Asümmeetriline süntees on sünteesiliik, mille käigus tekib produkt, millel on kindel stereokeemiline koostis. Asümmeetriline süntees omakorda jaguneb stöhhiomeetriliseks ja katalüütiliseks [2].



Joonis 2. Talidomiidid

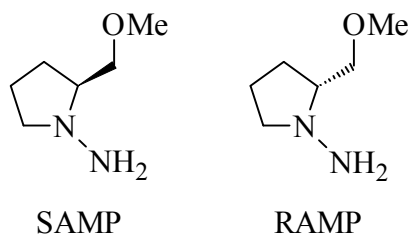
Joonisel 2 on toodud talidomiidid, mille ühte enantiomeeri saab kasutada rasedatel iiveldusevastase ravimina, samas on tema teine enantiomeer teratogeense toimega [1].

2.1.1 Stöhhiomeetriline asümmeetriline süntees

Keemilise asümmeetrilise sünteesi käigus tekib kindla stereokeemiaga produkt nii, et stereokeemiat mõjutavate ühendite hulk üksteise suhtes on stöhhiomeetriline. Tavaliselt peab reaktsiooni käigus reageerima enantioselektiivsust tekitav ühend substraadiga, mistõttu peab olema teda ekvivalentses koguses [2].

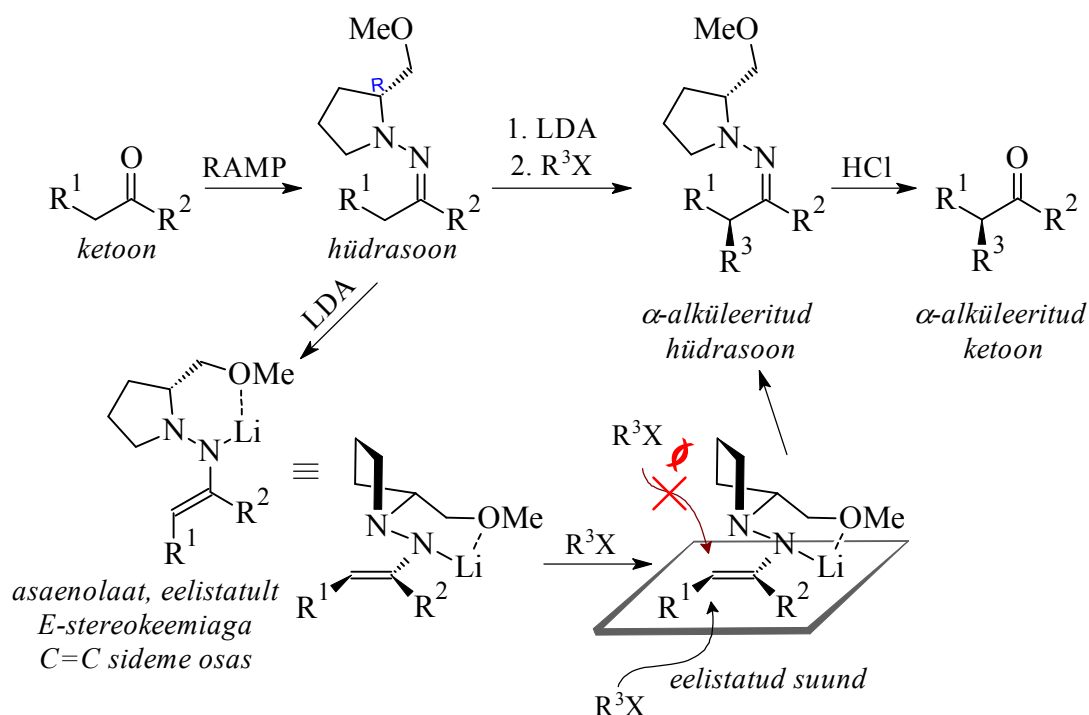
2.1.1.1 Endersi SAMP/RAMP hüdrasooni alküleerimisreaktsioon

SAMP ((*S*)-1-amino-2-metoksümetüülpürrolidiin) ja RAMP (*R*)-1-amino-2-metoksümetüülpürrolidiin on kiraalsed hüdrasiini derivaadid (joonis 3), mida kasutatakse asümmeetrilises alküleerimisreaktsioonis. SAMP/RAMP ülesanne reaktsioonis on moodustada hüdrasoon derivaat, mille vastavale enolaadile liitumine oleks ühtepidi takistatud.



Joonis 3. SAMP/RAMP.

Reaktsioonis reageerib prokiraalne ketoon hüdrasiini derivaadiga, millest moodustub hüdrasoon. Hüdrasooni deprotoneerimisel tekib enolaat, mis reageerib nukleofiilidega. Peale nukleofiili liitumist on võimalik hüdrolyüsida hüdrasoonrühm taas ketooniks [3].



Joonis 4. Asümmeetriline alküleerimine kasutades RAMP-i.

Kui kasutada vastavalt RAMP-i või SAMP-i, mis erinevad üksteisest ühe kiraalse tsentri poolest, on võimalik suunata produkti stereochemiat ühes või teises soovitud suunas. Enantioselektiivsus tekib enolaadi moodustumisel, selle käigus loovad liitiumenolaat ja SAMP/RAMP-i kiraalne tsester steerilise takistuse, mistõttu saab alküül liituda ainult ühest suunast (joonis 4). Selle reaktsiooni *ee* varieerub paljudel juhtudel vahemikus 94-99% [4].

2.1.1.2 Katalüütiline asümmeetriline süntees

Katalüütilise asümmeetrilise sünteesi korral kasutatatakse stereochemiat mõjutavate ühenditena erinevaid siirdemetallide komplekse, orgaanokatalüüsi või bioloogilisi ensüüme. Siirdemetallide kompleksid koosnevad metallist, millele seondub doonoraktseptor sidemega teatud kiraalne ligand. Selline kompleks on võimeline ajutiselt seostama enda külge substraadi molekule. Substraadi molekulid peale seostumist reageerivad keskkonnaga ning tulemuseks on produkt, mis dissotseerub kompleksilt. Selline tsükkel jätkub kuni reaktsioonisegust on otsas lähteaine või katalüsaator laguneb. Biosüsteemi korral toimub reaktsiooni substraadi seostumisel ensüümi taskusse. Ensüümid on enamasti väga kõrge selektiivsusega, samas on kallid ning substraadivalik on mõnevõrra piiratud [5].

2.2 Kiraalsed ligandid

Ligandide ülesandeks reaktsioonides on stabiliseerida metalli, aktiveerida ja vajadusel passiveerida ning steeriliselt mõjutada metalli ümbrust. Eraldiseisev klass ligande on kindla ruumilise konfiguratsiooniga, mida nimetatakse kiraalseteks ligandideks. Kiraalsete ligandidena saab klassifitseerida molekule, millel on olemas kiraalne tsester. Kiraalne tsester peab olema enantiomeerselt kindla konformatsiooniga. Lisaks peab olema ligandil nõ „siduv“ aatom, millega ligand koordineerub siirdemetalli kompleksi külge. „Siduva“ aatomina kasutatakse enamasti fosforit [6] ja lämmastikku [7], harvemini kasutatakse hapnikku [8] ja väävlit [9]. Fosfori eeliseks on tema „pehme“ olemus, tänu millele suudab hästi koordineerida siirdemetallidega, lisaks on ta hästi modifitseeritav. Puudusteks on polaarsete reaktsiooni-produktide eraldamine polaarsetest fosfiinoksiididest ning mõningane ebastabiilsus. Lämmastiku eeliseks on tema ühendid stabiilsus ning eraldamine teistest produktidest tänu vees lahustuvatele ammooniumsoolade tekitamise võimalusele lihtne. Puuduseks on kehvem koordineerumisvõime siirdemetallide kompleksidega kui näiteks väävlil ja fosforil. Väävli kasutamisel siduva aatomina, moodustab väävel koordineerides metalliga uue kiraalse tsestri. Võrreldes fosforiga on väävlil puuduseks madal inversioonibarjäär, mistõttu võib ta keerlema hakata. Vastavad väärtused fosforil 30-35 kcal/mol, väävlil 10-15 kcal/mol. Muutes väävli sulfoksiidiks on inversioonibarjäär juba märksa kõrgem ning pöörlemine ümber koordineeriva sideme takistatud [10].

Koordineerual aatomil on vajalik vaba elektronpaari olemasolu, sest sellega toimub seostumine siirdemetalli vabale orbitaalile. Kiraalseid ligande klassifitseeritakse veel dentaatsuse järgi – kasutatakse monodentaatseid, bidentaatseid ning oligodentaatseid [11] ligande.

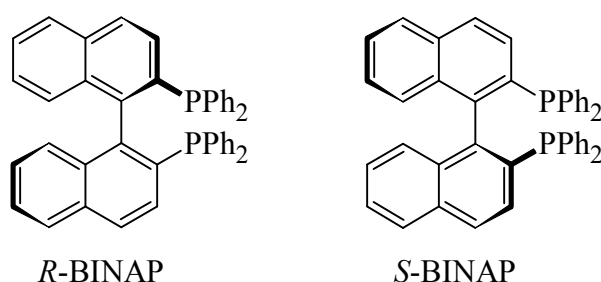
Selliseid ühendeid, kus siirdemetalli kompleksile on komplekseerunud lisaks külge kiraalne ligand nimetatakse asümmeetrilisteks katalüsaatoriteks. Eelduseks on veel, et siirdemetalli kompleksil toimub mingitsorti katalüütiline reaktsioon. Kiraalse ligandi ülesanne on tekitada reaktsioonitsentri vahetuslähedusse steeriline takistus. Steeriline takistus tagab ideaaljuhul, et substraat saaks reaktsiooni vaheolekus komplekseeruda ühes kindlas konformatsioonis. Selle tulemusena reageerib substraat sedasi, et produkt eelistatud stereokeemiaga.

Ligande jaotatakse veel nende sümmeetria järgi. Kõige levinumad on bidentaatsed C_2 -sümmeetria. C_2 -sümmeetria puhul on eeliseks see, et vähendatakse võimalikke metallikomplekside isomeeride arvu [12]. Seevastu on olemas ka C_1 -sümmeetriaga ligande.

C₁-sümmeetria puhul on ligandil on rohkem erinevaid võimalusi, kuidas koordineeruda siirdemetalli külge ning seega rohkem võimalusi, kuidas tekib reaktsiooniprodukt. Enamasti on C₁-sümmeetriaga ligandid vähem universaalsemad kui C₂-sümmeetriaga ligandid, kuid see-eest vähestes rakendustes võivad anda paremaid tulemusi kui C₂-sümmeetriaga ligandid [13].

2.2.1 BINAP

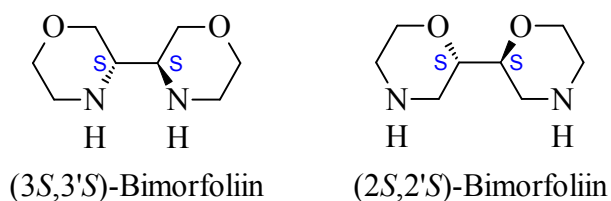
BINAP on üks asümmeetrilises sünteesis kasutatavaid fosfiinligande. Ligandil puudub kindel stereotsenter, kuid see-eest tekib kiraalsus molekuli läbiva telje kaudu. BINAP-il on C₂-sümmeetria.



Joonis 5. R/S BINAP.

BINAPil (Joonis 5) on kaks fosfiinrühma, millega ta seondub erinevate siirdemetallidega. BINAP-i teeb ainulaadseks tema steeriline takistus erinevatel enantiomeeridel. Lisaks on BINAP-ile sünteesitud vastavalt rakendusele rohkelt erinevaid derivaate [14]. BINAP-iga viiakse läbi erinevaid asümmeetrilisi reaktsioone kasutades näiteks pallaadiumi [15], ruteeniumi [16], roodiumi [17] ja teiste siirdemetallide komplekse.

2.2.2 Bimorfoliinid



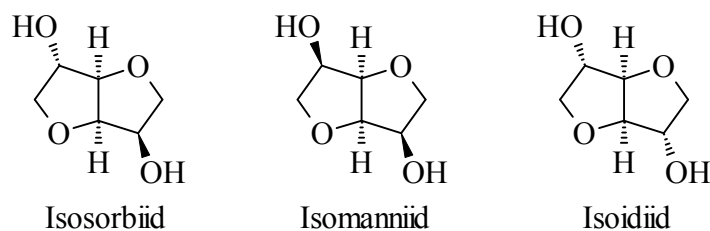
Joonis 6. Bimorfoliinid.

Bimorfoliinid (Joonis 6) on lämmastikku sisaldavad kiraalsed ligandid, mis koosnevad kahest kuuelülilisest morfoliini tsüklist. Ligandidel on C₂-sümmeetria. Lämmastiku kasutamisel teiste siduvate heteroaatomite asemel on eeliseks nende kerge isoleerimine mittealuselitest produktidest. Peale selle on võimeline lämmastik looma piisava tugevusega sidemeid siirdemetallide kompleksidega [18].

Bimorfoliinidega on võimalik läbi viia hea selektiivsusega asümmeetrilist vesinikülekanne taandamist kasutades $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ kompleksi. Stereoselektiivsused ulatuvad kuni 75% *ee* [19].

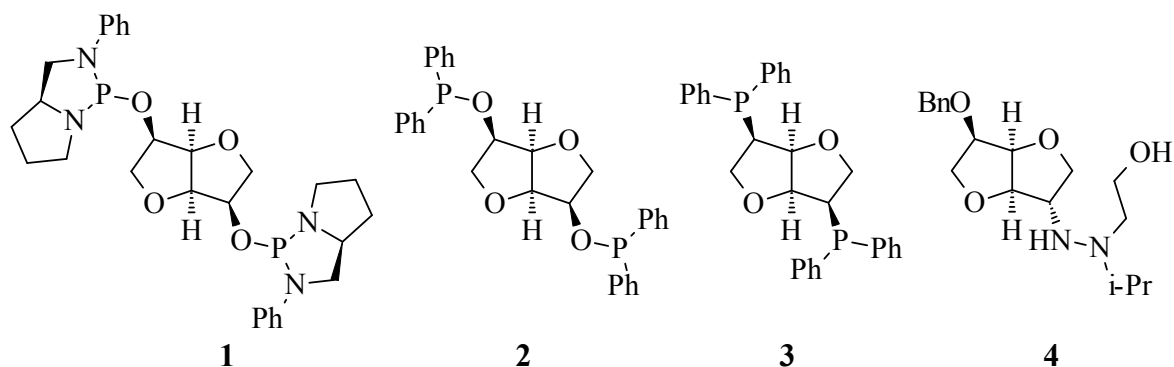
2.2.3 Isomanniidil ja isosorbiidil põhinevad ligandid

Isosorbiid ja isomannid on looduslikust materjalist toodetud kahest kondenseerunud furaani ringist koosnevad alkoholid. Isosorbiid, isomannid ja isidiid (joonis 7) on üksteise epimeerid ning erinevad üksteisest hüdroksüülrühma paigutuses[20].



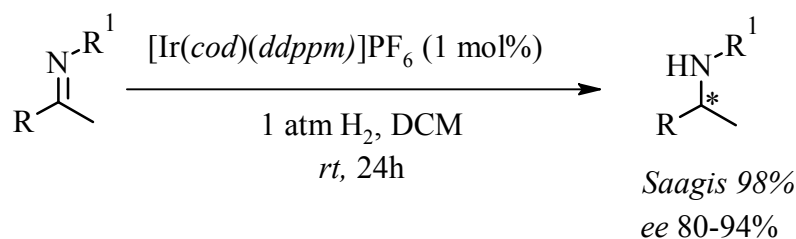
Joonis 7. Isosorbiid, isomanniid, isidiid.

Alustades isosorbiidist või isomanniidist lähteainena on võimalik sünteesida neist kiraalseid ligande, mis on võimelised seostuma siirdemetallikompleksiga. Sünteesitud on neist nii mono- kui ka bidentaatsed ligande. Siduvateks aatomiks on kasutatud peamiselt fosforit kuid on võimalik kasutada ka lämmastikku. Isomanniidsetel ligandidel on C_2 -sümmeetria, mis teeb isomanniidse di-endo konfiguratsiooni eriti ahvatlusväärseks. Peale selle pole endo-ekso ja di-ekso heksiidid võimelised kelateeruma siirdemetallide kompleksidega [21].



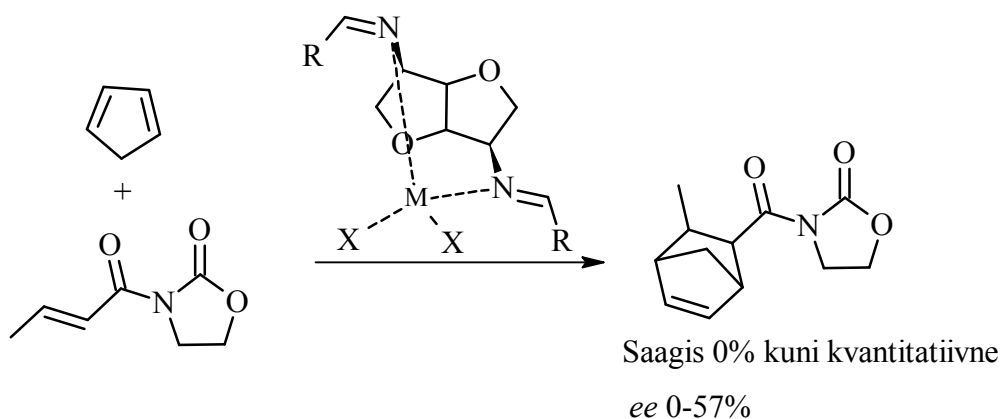
Joonis 8. Erinevad isomanniidsed ja-sorbiidsed sünteesitud ligandid

Joonisel 8 on toodud erinevad bi- ja monodentaatsed ligandid, mis on sünteesitud nii isomanniidist kui ka isosorbiidist. Ligand **1** abil on edukalt läbi viidud AAA-reaktsioone, *ee* seejuures vahemikus 30-99%, konversioon 95-99% [22]. Ligand **2** on samuti näidanud aktiivsust AAA reaktsioonis. Produkti eraldatud saagis 92%, seejuures *ee* (37%, *S*-enantiomeeri kasuks) [23]. Ligand **3**, mida vaadeldakse ka selles töös, on näidanud katalüütilist aktiivsust imiinide asümmeetrilisel taandamisel (joonis 9). Saagised on praktiliselt kvantitatiivsed, seejuures *ee* 80-94% [24,25].



Joonis 9. Imiini taandamine ligandi **3** abil kirjanduses

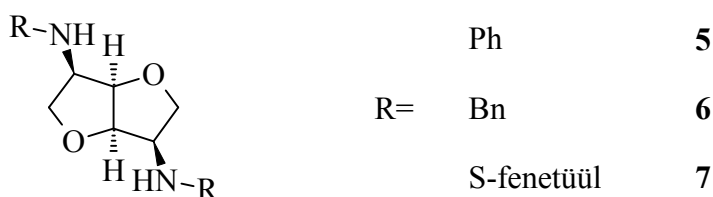
Ligand **4** on näidanud katalüütilist aktiivsust ketoonide asümmeetrilisel taandamisel. Parim tulemus saadi kasutades i-PrOH vesinikuallikana, seejuures saagisega 99% ja *ee* 70% [26]. Lämmastikligandidest on varasemalt proovitud kirjanduses manniidseid enamiine, millega viidi läbi stereoselektiivselt Diels-Alderi reaktsiooni (joonis 1). Seejuures varieerusid saagised 0%-st kuni kvantitatiivseni välja, seejuures *ee* 0-58% [27].



Joonis 10. Diels-Alderi reaktsioon manniidsete enamiinligandidega

2.2.3.1 Lämmastikligandide süntees kasutades reduktiivset amineerimist

Lämmastikligandi sünteesimiseks saab alustada vastavast ketoonist, millega viiakse läbi reduktiivne amineerimine. Reduktiivse amineerimise käigus liitub ketooni elektrofiilsele süsinikule amiin, millest moodustub imiin. Seejärel taandatakse imiin sellele vastavaks amiiniks kasutades kas NaBH_4 või $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$. Reduktiivse amineerimise korral on kõige efektiivsem kasutada solvendina TFE-d, mis etanooliga võrreldes on mõnevõrra happelisem ning selle abil toimub reaktsioon kiiremini [28]. Reduktiivse amineerimise käigus tekib imiini taandamisel jääb aminorühm stereoselektiivselt *di-endo* positsiooni (s.o isomanniidne konfiguratsioon) [29].

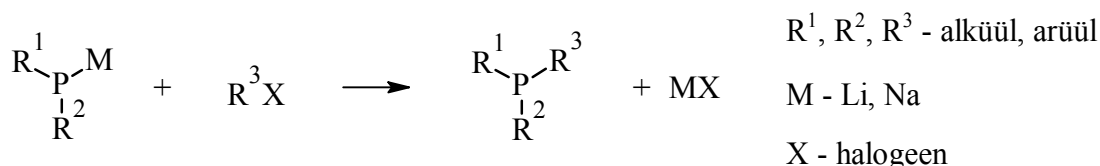


Joonis 11. Sünteesitud N-ligandid (R: Ph **8**, Bn **9**, S-fenetüül **10**)

Isomanniidsetest diamiin-ligandidest on varasemalt näidanud head kelateerimisvõimet kompleksidega vaid **8**, kuid pole kasutatud asümmeetrilistes reaktsioonides ligandidena [29].

2.2.3.2 Nukleofiilne asendusreaktsioon fosfiinligandide sünteesimiseks

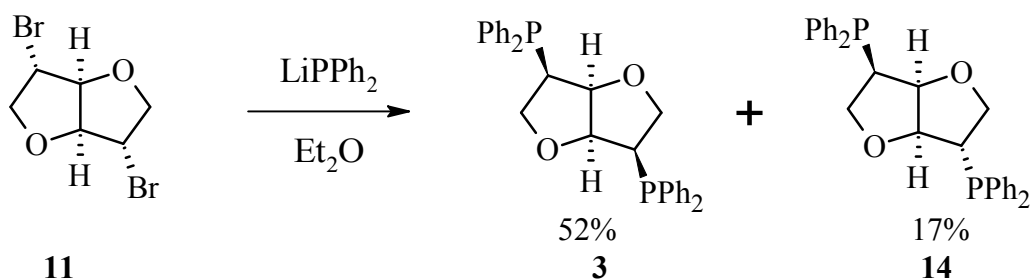
Üks võimalusi, kuidas sünteesida fosfiine on kasutades metallorgaanilist fosfiini ja „hea lahkuva rühmaga“ elektrofiili [25].



Joonis 12. Metallorgaaniline fosfineerimine läbi asendusreaktsiooni

Sellisel juhul on konkureerivateks reaktsioonitüüpideks S_N1 ja S_N2 reaktsioon. S_N1 reaktsiooni puhul on probleemiks produktina saadav ratsemaat, kuid ligand peab olema enantiomeerselt puhas. S_N2 reaktsiooni tulemuseks on inversiooniga produkt, seega kindla stereokeemiaga. S_N2/S_N1 reaktsioonide omvahelist suhet on võimalik antud sünteesis mõjutada reagentide lisamise järjekorraga, solvendi ja temperatuuri valikuga. Ülejäänud muudetavad parameetrid on paika pandud vastavalt soovitud produktile. Solvent soovitud S_N2 reaktsiooniks peab olema aprotoonne ja polaarne. Temperatuur seevastu võiks jääda pigem madalamaks, sest kõrgem temperatuur võib viia elimineerimisreaktsioonile või tekkiva produkti lagunemisele [30].

Isomanniidset difosfiin-ligandi **3** on võimalik sünteesida alustades ühendist **11** ning viia sellega läbi nukleofiilne asendusreaktsioon kasutades nukleofiilina difenüülfosfiidaniooni. Aniooni tekitamiseks võib kasutada *n*-BuLi, mis deprotoneerib difenüülfosfiini. Reaktsiooni tulemusena tekib 52% ühendit **3** ja 17% ühendit **14** [31].



Joonis 13. Difosfiinligandi süntees läbi nukleofiilse asendusreaktsiooni.

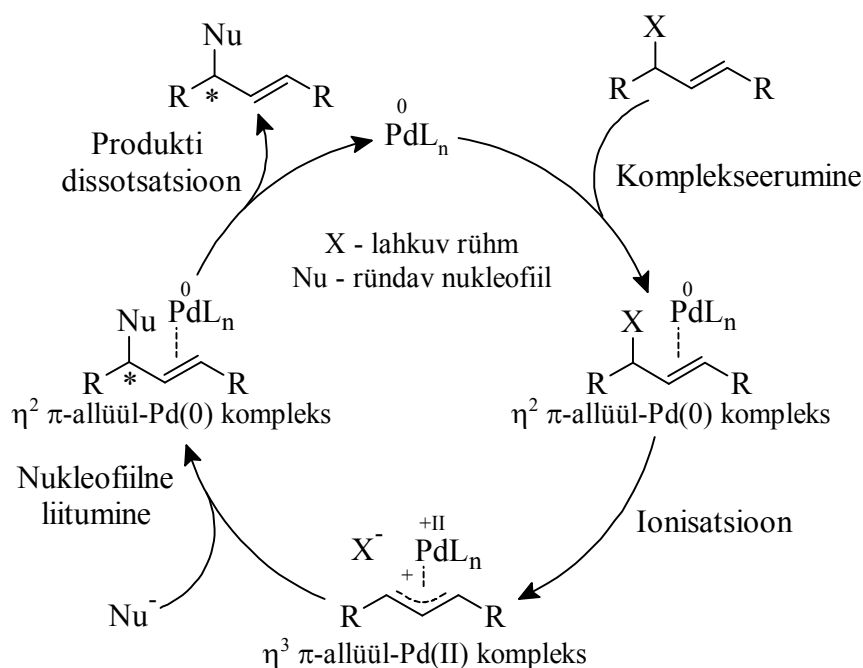
Suureks ohuks reaktsioonil on fosfiinide kerge oksüdeeritavus fosfiinoksiidideks. Fosfiinoksiidid pole võimelised seonduma siirdemetalli kompleksile, seega neid ei saa kasutada ligandidena. Fosfiine on võimalik kaitsta oksüdeerimise kasutades BF_3 , sedasi seotakse fosfiini vaba elektronpaar boori tühjale orbitaalile. BF_3 kompleksi saab eemaldada fosfiini küljest kasutades erinevaid amiine, näiteks trietüülamiini, dietüülamiini või püridiini [32]. Joonisel 13 toodud reaktsioonil ei ole vaja kasutada fosfiinide puhastamisel kaitserühma [31].

2.3 Tsuji-Trosti asümmeetriline allüülne alküleerimine

Tsuji-Trosti reaktsioon on olemuselt allüülne asendusreaktsioon. Reaktsiooni on võimalik läbi viia nii asümmeetriliselt kui ka mitteselektiivselt. Katalüsaatorina kasutatakse palladiumit, mis seostub väga hästi allüülkompleksidele. Substraadidena saab kasutada molekule, millel on allüülne funktsionaalrühm. Kui allüülrühma otstes on sekundaarsed süsinikud, on võimalik reaktsiooni läbi viia stereoselektiivselt. Lähtematerjal ei pea olema enantiomeerselt puhas, enantiomeerselt puhta produkti saamiseks võib kasutada ka ratseemilist lähteainet.

2.3.1 Allüülse asendusreaktsiooni mehhanism

Mehhanismi käigus (joonis 14) seostub pallaadiumkompleks substraadi allüülrühmaga. Seostumisel sellega dissotseerub „hea lahkuv rühm“. Järgnevalt on vahekompleks valmis nukleofiilsele atakile. Kui pallaadiumkompleks sisaldab ka kiraalset ligandi, suunab see ideaaljuhul nukleofiili liituma kindlas suunas, mille tulemusena tekib enantiomeerselt puhas produkt. Viimases etapis dissotseerub pallaadiumkompleks allüülsest substraadilt ning kogu katalüütiline tsüklus algab otsast peale, kuni substraat saab reaktsioonisegust otsa [33].



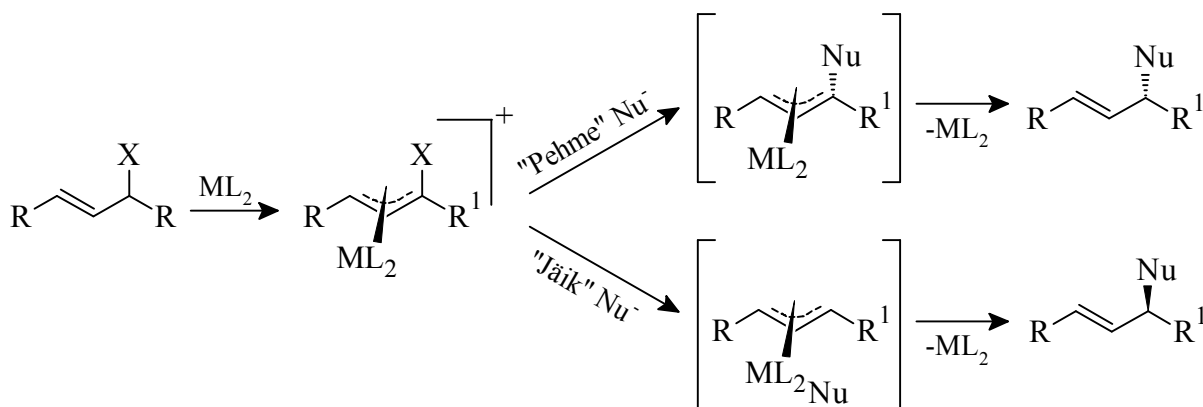
Joonis 14. Tsuji-Trosti reaktsiooni mehhanism

2.3.2 Nukleofiilid allüülses asendusreaktsioonis

Tsuji-Trosti reaktsiooni sobivate nukleofiilide valik on väga lai, kuid kõige paremini sobivad „pehmed“ nukleofiilid. „Pehme“ nukleofiilidena on populaarsed malonaadid, tsüanoestrid ja malononitriilid. Samuti sobivad ka nende derivaadid, millel on tugevad elektronaktseptoorsed rühmad nagu nitro-, sulfonüül- ja iminüülrühm. Veel sobivad heteroaatomitega nukleofiilid [33].

2.3.2.1 „Pehme“ ja „jäikade“ nukleofiilide võrdlus

Nukleofiilide liitumisel on oluline roll nende aluselisusel. Nukleofiilid, mille konjugeeritud happe pK_a on ≤ 25 , loetakse „pehmeteks“ nukleofiilideks ja $pK_a \geq 25$ korral „jäikadeks“ nukleofiilideks.

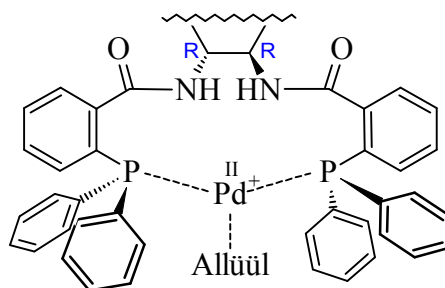


Joonis 15. Allüülne asendus „pehmete“ ja „jäikade“ nukleofiilidega.

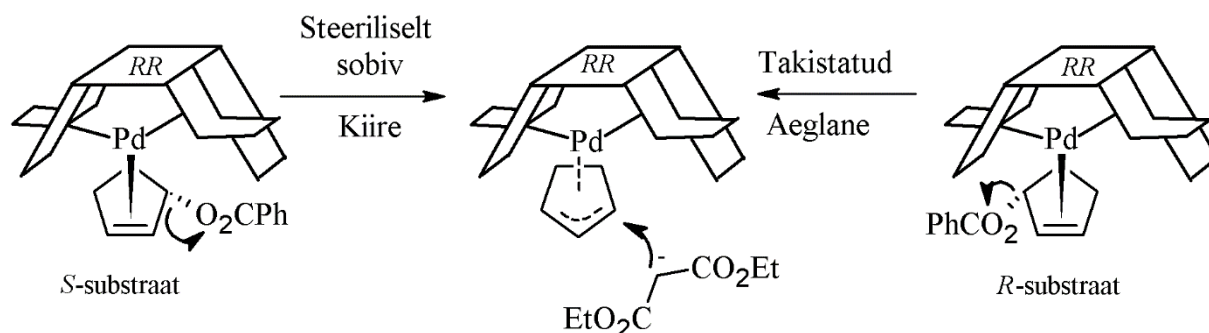
„Pehme“ nukleofiilide korral toimub atakk substraadi allüülrühmale, mis jääb teiselepoole metallikompleksi. Sedasi toimub atakk sarnaselt S_N2 reaktsioonimehhanismile, kus nukleofiil asendab metallikompleksi. „Jäiga“ nukleofiili korral toimub esmalt koordineerumine metalliga ning seejärel reduktiivse elimeerimise käigus atakeerib allüülrühma. Selline mehhanism võib enamasti paika pidada, kuid mitte alati [34].

2.3.3 Enantioselectiivsuse teke Tsuji-Trosti reaktsioonis

Enantioselectiivsuse seletamiseks siinkohal kasutatakse DPPBA (difenüülfosfinobensoehape) tüüpi ligandi kompleksi pallaadiumiga, allüülina on siinkohal seostunud substraat.



Joonis 16. Allüülse substraadi kompleks pallaadium-DPPBA-tüüpi kompleksiga.



Joonis 17. Asümmeetriline alküleerimine (*R,R*)-DPPBA-tüüpi ligandi näitel.

Joonisel 17 on kujutatud *R*- ja *S*-konfiguratsioonis substraat seostunud DPPBA-tüüpi pallaadium kompleksile, kusjuures ligandi fenüülrühmad suunavad steerilise paigutuse abil nukleofiili liitumist. Antud juhul *S*-enantiomeeril on seostumine palju kiirem, sest sobib seostumistaskuse paremini ning lahkuva rühma (bensoadi) dissosatsioon on kiirem. *R*-enantiomeeri puhul on lahkuva rühma dissosatsioon aeglasem, sest η^2 π -allüülpallaadiumi fragment ei sobi hästi kompleksi seostumistaskusse ning lahkuv rühm asub suletud tsentris. Nukleofiil liitub avatud külje poolt, sest seal on väiksem steeriline takistus ning atakk toimub S_N2 mehhanismile kohaselt eelistatult vastassuunast pallaadiumikompleksi suhtes, millega tagatakse produkti enantiomeerne liig [34].

2.3.4 Solvendivalik asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral

Asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral võib kasutada väga erinevaid solvente. Solvendivalik sõltub kasutatavast alusest ning nukleofiilist. Kasutades alusena K_2CO_3 võib kasutada nii orgaanilisi solvente (populaarsemad neist DCM, THF, DMF) [35] kui vett [36]. Ei sobi solventid, mis on nii protoonsed kui ka lahustavad reageerivaid orgaanilisi komponente. Sellisteks solventideks võivad olla näiteks metanool, etanool.

2.3.5 Reaktsioonitingimuste mõju selektiivsusele ja saagisele

2.3.5.1 Temperatuuri mõju asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral

Kõrgema temperatuuri korral toimub reaktsioon kiiremini ning tavaliselt tõstab konversiooni kuni mingi kindla temperatuurini, millest edasi hakkab konversioon vähenema. Konversioon hakkab vähenema, kuna ligand-katalüsaator kompleksid võivad kõrgel temperatuuril kiiremini laguneda. Enantioselektiivsus on pigem kõrgem madalamatel temperatuuridel, sest siis substraat ja ligand läbi kompleksi kindlamini üksteise suhtes koordineeritud ning võimalike konformatsioonide arv on väiksem. Samas võib madalamatel temperatuuridel reaktsioon aeglustuda või peatuda [37].

2.3.5.2 Reaktsiooniaeg asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral

Asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral võivad vastupidiselt asümmeetrilisele vesinikülekanne taandamisele viia pikemad reaktsiooniajad parema enantioselektiivsuse. Reaktsiooniaegu saab pikendada kasutades nõrgemaid aluseid, näiteks karbonaate. Kiiremini käivad reaktsioonid tugevamate alustega nagu NaH, erinevad alkoksiidid - näiteks NaOEt. Samas kasutades pikemaid reaktsiooniaegu võib reaktsioon anda madalamaid konversioone, sest katalüsaator võib pikema aja peale ära laguneda [39].

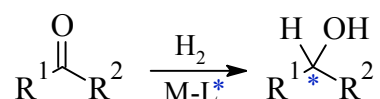
2.3.5.3 Katalüsaatori suhe ligandi ja substraadiga asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral

Katalüsaatori ja ligandi omavaheline suhe võib mõjutada märkimisväärselt enantioselektiivsust. Mõningal juhul võib ligandi liia kasutamine viia katalüsaatori oligomerisatsioonini, mille tagajärjel väheneb reaktsiooni enantioselektiivsus. Parim variant oleks kasutada ligandi ja katalüsaatorit üksteise suhtes 1:1-2 [40]. Katalüsaatori kogust substraadi suhtes tuleb hinnata konkreetse katalüsaatori võimalike tsüklite arvu järgi.

2.3.5.4 Substraadieffekt enantioselectiivsusele ja saagisele asümmeetrilise allüülse alküleerimise korral

Substraadist tulenev steerika mõjutab otseselt nii saagist kui ka enantioselectiivsust. Kui substraat sobib ideaalselt katalüsaatori aktiivtsentrisse, s.t tekib mõistliku tugevusega vahekompleks ning on avatud vaid ühest suunast nukleofiilsele atakile, siis on enamasti kõrge nii saagis kui ka enantioselectiivsus. Samas kui ligand ei taga piisavat takistust nukleofiilsele atakile mõlemast suunast võib tekkiv produkt olla madala enantioselectiivsusega kuid saagis võib olla kõrge. Kui ligand ja substraadi vahel tekib liiga suur steeriline takistus võib saagis ja enantioselectiivsus mõlemad madalad olla, sest vahekompleksi tekkimine on raskendatud.

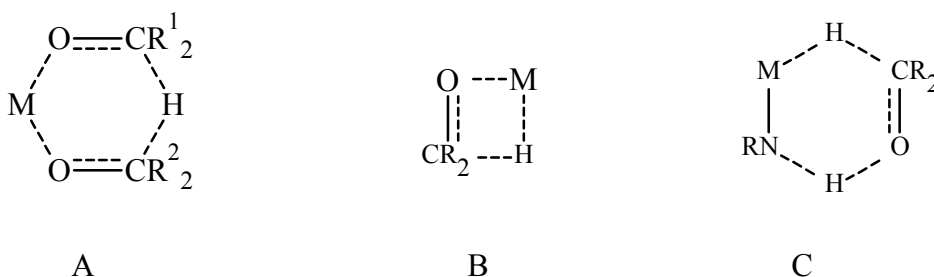
2.4 Ketoonide asümmeetriline vesinikülekanne taandamine



Joonis 18. Ketoonide asümmeetriline taandamine.

Ketooni asümmeetrilisel taandamisel (joonis 18) on lähtematerjaliks prokiraalne ketoon, mis reageerib vesinikuga, mis on seotud metallikompleksiga. Asümmeetrilise vesinikülekanne mehhanismi korral saavad olla vesinikuallikaks kõik peale gaasilise vesiniku [38]. Produktiks on alkohol, millel on ideaaljuhul kindel stereokeemiline koostis. Kiraalsuse tagavad metallikompleksid kiraalsete ligandidega, mille abil seostatakse ketoon vaheolekus nii, et vesinik saaks liituda sellele ainult ühest suunast. Metallidena kasutatakse põhiliselt roodiumi [42], iriidiumi [43], ruteniumi [44].

2.4.1 Ketoonide taandamise vesinikülekanne mehhanism



Joonis 19. Asümmeetrilise taandamise vaheolekud

Vesinikuülekanne mehhanism võib käia läbi kolme vaheoleku. Joonisel 19 on joonistatud vaheolekud A, B ja C. Vaheoleku A käigus toimub otsene hüdroiidi ülekanne metalliga koordineeritud alkoksiidilt ketoonile, mis on samuti koordineeritud metalliga.

Vaheoleku B käigus reageeriv ketoon seotud nii metalliga kui ka selle küljes oleva hüdroiidiga. Vesinikuülekanne seega toimub metallilt ketoonile. Selliselt võivad reageerida roodium(I)- ja ruteenium(II)-katalüsaatorid.

Vaheolekus C kantakse nii hüdroiid kui ka prooton samaaegselt reageerivale ketoonile. Selle vaheoleku energia kolmest variandist on madalaim ja peetakse seda kõige tõenäolisemaks ülekandemehhanismiks [45].

2.4.2 Vesinikuallikad asümmeetrilises vesinikülekande taandamisel

Taandades molekulaarse vesinikuga on enamasti reaktsioonisegus kõrge vesinikurõhk, mis on ohtlik. Asümmeetrilise vesinikülekande taandamisel saab vesinikudoonorina kasutada *i*-PrOH ja KOH-i segu, formaldehüüdi lahust TEA-ga jt. *i*-PrOH ja KOH-i lahuse kasutamisel pole sellist ohtu nagu molekulaarse vesiniku kasutamisel ning vesinikuülekandmisel on produktiks atsetoon. KOH-i kasutamisel on takistus mõningate ligandide tundlikkus aluse suhtes. *i*-PrOH/KOH lahuse kasutamisel on puudusteks ka selle protsessi pöörduvus, peale selle mõjub pikendatud reaktsiooniaeg halvasti enantioselektiivsusele [48]. Teiseks võimalikuks vesinikuallikaks on HCOOH/TEA. Selle eeliseks on protsessi pöördumatus, sest reaktsioonis tekib süsihappegaas, mis suunab tasakaalu produkti suunas. Teiseks eeliseks on võimalus kasutada suuremaid kontsentratsioone, kui teiste vesinikuallikate puhul [47]. HCOOH/TEA puuduseks on asjaolu, et kõik katalüsaatorid ei sobi selle vesinikuallikaga kokku [49]. Vesinikuallikast sõltuvalt on määratud ka reaktsioonis kasutatav solvent. Näiteks *i*-PrOH kasutamisel vesinikudoonorina, on ta ka solvent. Formiaatide kasutamisel on võimalik kasutada ka solvendina vett, näiteks HCOONa puhul [46].

2.4.3 Reaktsiooni tingimuste mõju selektiivsusele ja saagisele asümmeetrilise vesinikülekande taandamisel

2.4.3.1 Reaktsiooniaeg

Asümmeetrilise vesinikülekande taandamise käigus madalamad reaktsiooniajad soosivad suuremat selektiivsust. Arvatakse, et reaktsiooniaja pikendamisel on võimalik produktist ratsemaadi teke. Samas on võimalik pikema reaktsiooniajaga saada suuremat produkti konversiooni seni kuni aktiivne katalüsaator-ligand kompleks pole lagunenu [41].

2.4.3.2 Temperatuur asümmeetrilise vesinikülekanne taandamisel

Temperatuuritõusuga võib väheneda enantioselektiivsus. Samas on igal kompleksil oma temperatuur, mille juures on võimaline saavutama võimalikult suurt enantioselektiivsust. Mõned ligandid võivad hakata katalüütilist aktiivsust näidata juba toatemperatuuril, samas teised muutuvad aktiivseteks alates 50 °C-st [40-41]. Tuleb arvestada, et väga madalatel temperatuuridel võib olla pigem parem enantioselektiivsus kui saagis.

2.4.3.3 Katalüsaatori ja ligandi suhe asümmeetrilise vesinikülekanne taandamisel

Katalüsaatori ja ligandi suhe sõltub suuresti ligandi kelateerumisvõimest. Nõrgema kelateerumisvõimega katalüsaatoreid tuleb panna metalli suhtes rohkem ja vastupidi. Liiga suure ligandi ülekaalu puhul võib samas reaktsioon olla inhibeeritud. Enamasti kasutatakse suhteid 1:1, 1:2, harvem 1:4 kuni 1:6 [30].

2.4.3.4 Substraadi mõju asümmeetrilise vesinikülekanne taandamisel

Substraadid mõjutavad otseselt reaktsiooni saagist kui ka enantioselektiivsust. Kui substraat seostub hästi ligand-katalüsaatori kompleksile ning ligand pakub „õigetesse“ kohtadesse steerilist takistatust võib reaktsioon kulgeda väga hea enantioselektiivsusega. Saagis sõltub sellest, kui tugev kompleks moodustatakse substraadi ja katalüsaatori vahel. Kompleksi tugevus sõltub, kui suure steerilise takistatusega on substraat ja ligand üksteise suhtes. Kui takistus on liiga suur vähendab see tugevalt enantioselektiivsust, sest seostumine katalüüsiva kompleksiga on nõrk [50].

3 Eksperimentaalne osa

3.1 Aparatuur ja töövahendid

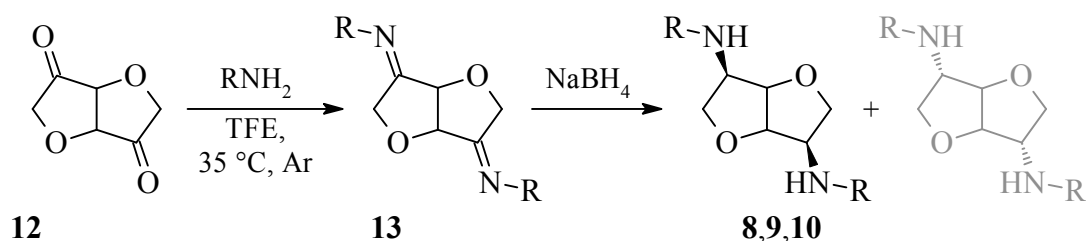
TMR spektrid mõõdeti Bruker AVANCE II 400 ja Bruker AVANCE III 700 spektrometritega. Mõõdeti ^1H tuumasid sagedustel 400 ja 700 MHz; ^{13}C tuumasid 100 ja 176,0 MHz juures, ^{31}P tuumasid 162 ja 283,4 MHz juures. Solvendina kasutati kõikides mõõtmistes deutereeritud kloroformi, mis annab ^1H spektrisse signaali 7,26 ppm juures ja ^{13}C spektrisse signaali 77,0 ppm juures.

Kiir-kromatograafilise puhastamise käigus kasutati 1-2 cm diameetriga klaasfiltriga kolonne, kõrgus 15-18 cm. Eluent 0-10% EtOAc lahus petrooleetris või 0-10% MeOH lahus DCM-is. Silikageel 230-400 mesh.

Enantiomeerid lahutati kasutades Shimadzu Prominence HPLC CHIRALPAK-IA ja CHIRALPAK-IB normaalfaaskolonne, kolonne mõõdud 4.6×250 mm, voolukiirus 1 ml/minutis, eluent isokraatne 10-20% i-PrOH heksaanis. Enantiomeerid detekteeriti kasutades UV-vis detektorit lainepikkusel 254 nm.

Fraktsioonid tuvastati TLC-plaadi (ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄, 0,2 mm paksus) abil, voolutati 10 % EtOAc lahusega petrooleetris või 0-10% MeOH lahusega DCM-is. UV-aktiivsed produktid tuvastati kiiritades neid UV-kiirgusega ning visualiseeriti happelise vanilliini lahusega etanoolis.

3.2 Üldine eeskiri lämmastikligandide sünteesiks kasutades reduktiivset amineerimist



Joonis 20. Diketooni reduktiivne amineerimine (R = Ph (8), Bn (9), *S*-fenetüül (10))

Kolbi kaaluti diketoon **12** (200 mg, 1,4 mmol, 1 ekv.) ja lisati mõned tükid 3 Å molekulaarsõelu. Peale seda lasti ümakolbi sisse argooni atmosfäär. Läbi septumi lisati solvent TFE (2,2,2-trifluoroetanool) (3 ml) ja primaarne amiin (8,9,10) (4,2 mmol, 3 ekv.). Reaktsioonisegu segati magnetsegajal 45-60 minutit temperatuuril 35 °C ning lasti

reaktsioonisegul jahtuda toatemperatuurile. Peale seda lisati NaBH_4 (186 mg, 4,92 mmol, 3,5 ekv.) ning lasti täiendavalt segada 30 minutit. Reaktsiooni lõpetamiseks lisati ettevaatlikult destilleeritud vett ning filtreeritakse pestes filtraati TFE ja DCM-iga. Saadud toorsegu ekstrahheeritakse 2 M HCl lahusega (10 ml/mmol lähteaine kohta). Veefaas koguti ning neutraliseeriti vastava kogusega NaOH lahusega ning ekstrahheeriti vesifaasi DCM-iga. DCM-i fraktsioon kuivatakse MgSO_4 -ga ning kontsentreeritakse vaakumil. Reaktsioonid tehti kirjanduses oleva analoogse eeskirja järgi [28].

Produkti 8 süstemaatiline nimetus (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis(fenüülamino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan.

$^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ TMR (400,1 MHz, CDCl_3) δ : 7,20-6,60 (m, 10H, CH_{ar}); 4,70 (m, 2H, $\text{CH}_{-1,5}$); 4,38 (bs, 2H NH); 4,35 (dd, $^2J_{\text{HH}}=9,4$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=8,6$ Hz, 2H $\text{CH}_{2\beta-3,7}$); 4,15 (m, 2H, $\text{CH}_{-4,8}$); 3,45 (dd, $^2J_{\text{HH}}=9,4$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=7,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\alpha-3,7}$) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 147,0 (C_{ipso}); 129,4 (CH_{meta}); 113,2 (CH_{orto}); 117,9 (CH_{para}), 81,5 ($\text{CH}_{-4,8}$); 72,6 ($\text{CH}_{-3,7}$); 57,6 ($\text{CH}_{-1,5}$)

Produkti 9 süstemaatiline nimetus (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis(bensüülamino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

$^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ TMR (400,1 MHz, CDCl_3) δ : 7,40-7,20 (m, CH_{ar} , 10H); 4,53 (m, 2H, $\text{CH}_{-1,5}$); 4,08 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=7,4$ Hz, $\text{CH}_{2\alpha-3,7}$, 2H); 3,89 (d, $^2J_{\text{HH}}=13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\alpha}$); 3,76 (d, $^2J_{\text{HH}}=13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\beta}$); 3,41 (m, 2H, $\text{CH}_{-4,8}$); 3,29 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=8,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\beta-3,7}$); 1,94 (bs, NH , 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 140,0 (C, C_{ipso}); 128,4 (CH_{meta}); 128,1 (CH_{orto}); 127,0 (CH_{para}), 80,7 ($\text{CCH}_{-4,8}$); 72,6 ($\text{CH}_{-3,7}$); 62,7 ($\text{CH}_{-1,5}$); 52,3 (CH_2)

Produkti 10 süstemaatiline nimetus (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis((1*S*)-fenüületüülamino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

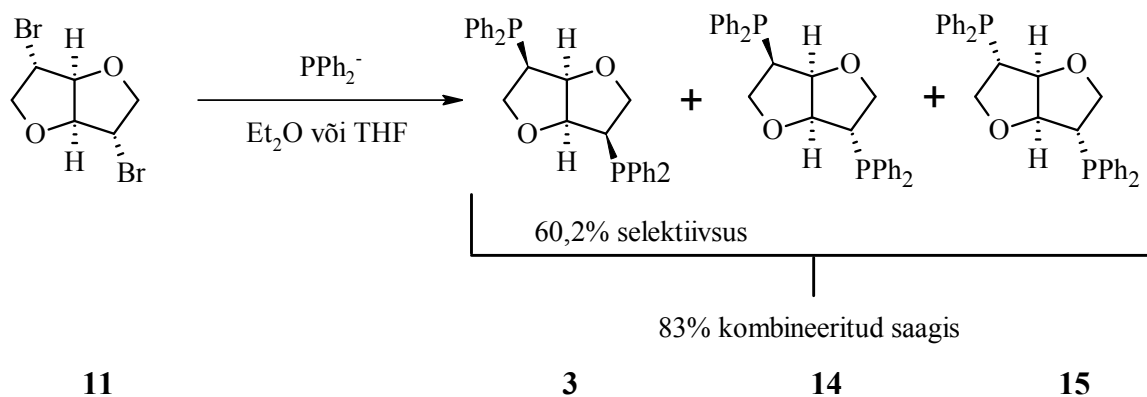
$^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ TMR (400,1 MHz, CDCl_3) δ : 7,25-7,40 (m, 10H, CH_{ar}); 4,12 (m, 2H, $\text{CH}_{-1,5}$); 4,10 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,1$ Hz, 2H $\text{CH}_{2\beta-3,7}$); 3,81 (q, $^3J_{\text{HH}}=6,6$ Hz, 1H, CH_1); 3,34 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,1$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=8,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\alpha-3,7}$); 3,23 (m, 2H, $\text{CH}_{-4,8}$); 2,00 (bs, 2H NH); 3,81 (q, $^3J_{\text{HH}}=6,6$ Hz, 1H, CH_1); 1,40 (d, $^3J_{\text{HH}}=6,6$ Hz, 3H, CH_3) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 145,5 (C_{ipso}); 128,3 (CH_{meta}); 126,6 (CH_{orto}); 127,0 (CH_{para}), 81,3 ($\text{CH}_{-4,8}$); 72,7 ($\text{CH}_{-3,7}$); 60,8 ($\text{CH}_{-1,5}$); 57,0 (CH); 2,0 (CH_3)

Saadud ühendid on varem raporteeritud kirjanduses [29] ning saadud andmed klapiivad mõõdetud tulemustega.

3.3 Difosfiinligandi 3 süntees

3.3.1 (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani (ühend 11) fosfineerimine difenüülfosfiidaniooniga

Ümarkolbi tekitati inertne argooni atmosfäär ning jahutati maha 0 °C-ni. Seejärel lisati dietüüleeter (35 ml) ning difenüülfosfiin (1100 mg, 5,9 mmol, 2,0 ekv.). Kui segu oli jahtunud, lisati tilkhaaval *n*-BuLi lahus (2,5M lahus, 2,41 ml, 2,1 ekv.). Lahusel lasti segada 0,5 h kuni tekkis väike kogus kollakast sadet kollasesse lahusesse. Samal ajal tehti lahus ühendist **11** (803 mg, 2,95 mmol, 1,0 ekv.) eetris ning jahutati see maha 0 °C-ni. Kogu ühendi **11** lahus lisati läbi septumi järsult. Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurile, reaktsioon käis 3h.



Joonis 21. Ühendi **11** reaktsioon difenüülfosfiidaniooniga

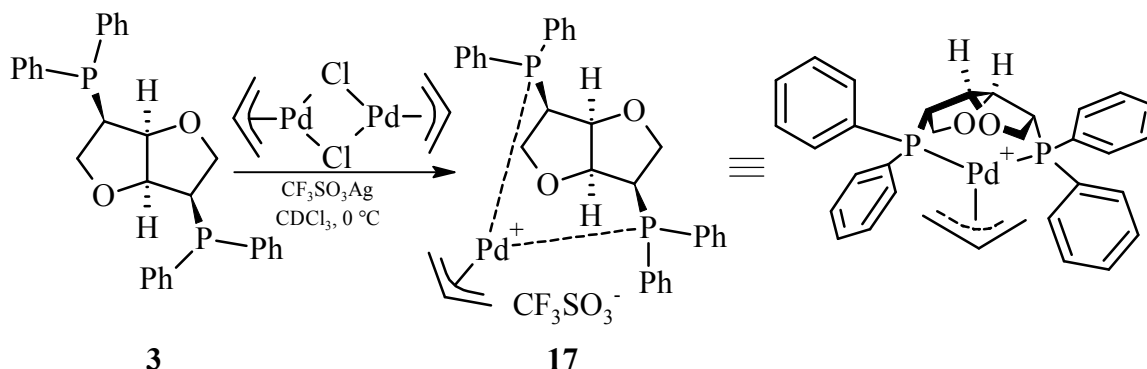
Peale reaktsiooni lisati reaktsioonisegule $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (400,5 mg, 5,90 mmol, 46,5% lahus, 0,75 ml, 2 ekv.) ning lasti täiendavalt segada 1 tund. Ekstrahheeriti reaktsioonisegu deioniseeritud vee ja dietüüleetri (100 ml). Dietüüleetri faasid koguti ning kuivatati veevaba MgSO_4 -ga. Saadud kontsentreeriti vaakumi abil ning puhastati kolonnkromatograafia abil. R_f väärtus on 0,9 kasutades 4% MeOH lahust DCM-is. Fraktsioonid kogutakse ning kontsentreeritakse vaakumi abil. Produkt tõestati kasutades TMR spektromeetrit mõõtes ^1H , ^{13}C ja ^{31}P spektrid. Kombineeritud saagis 40-83% viie õnnestunud sünteesi kohta, selektiivsus manniidse produkti tekke suhtes 24-60%. Produkt sünteesiti analoogselt kirjanduses toodud eeskirjaga [21]. Saadud produkti **3** süstemaatiline nimetus on (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis(difenüülfosfiino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan.

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ TMR (400,1 MHz, CDCl_3) δ : 7,30-7,60 (CH_{ar} , 20H); 4,66 (m, 2H, $\text{CH}_{1,5}$); 3,97 (m, 4H, $\text{CH}_{2\alpha\beta}$ -3,7); 3,03 ($\text{CH}_{4,8}$, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 128-138 (m, C_{ar}); 85,9 (m, $\text{CH}_{1,5}$); 72,8 (d, $^1J_{\text{CP}}=27,1$ Hz, $\text{CH}_{4,8}$); 45,6 ($^2J_{\text{CP}}=11,0$ Hz, $\text{CH}_{4,8}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ TMR (162,0 MHz, CDCl_3) δ : -21,7 (2P, CP).

Saadud ühendid on varem kirjanduses raporteeritud ning tulemused vastavad andmetele [25].

3.4 Difosfiin-ligandi 3 komplekseerumine siirdemetallide kompleksidega

3.4.1 Difosfiinligandi komplekseerumine Pd-kompleksiga

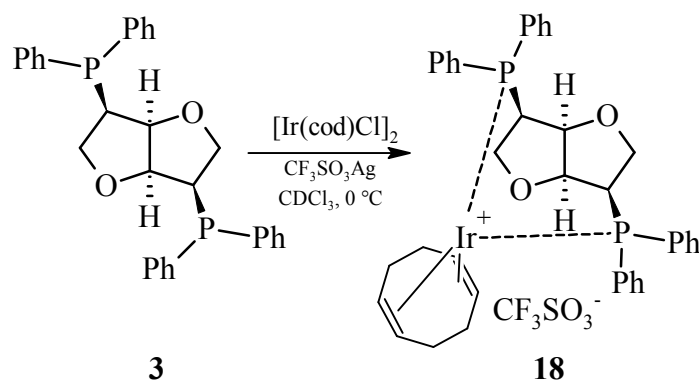


Joonis 22. Difosfiinligandi **3** komplekseerumine $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ kompleksiga

Viaali kaaluti ühend **3** segu fosfiinidest (13,8 mg, 0,04 mmol, 41% fosfiini **3** sisaldus, 2 ekv.), seejärel AgSO_3CF_3 (7,0 mg, 0,027 mmol, 2 ekv) ja $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (5 mg, 0,014 mmol, 1 ekv.). Lisati solvent CDCl_3 (0,7 ml) segati ning tsentrifuugiti. Saadud produktist **17** tehti TMR analüüs (produkti teke tõestati ^1H NOE, ^{31}P keemilised nihked, ^1H - ^{31}P HMBC abil).

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ TMR (700,0 MHz, CDCl_3) δ : 5,85 (dddd, $^3J_{\text{HH}}=13,4$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=13,3$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=7,3$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=7,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(\text{allüül})(\text{meso})}$); 5,38 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=7,6$ Hz, 1H, CH-1); 5,30 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=7,6$ Hz, 1H, CH-5); 4,43 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,3$ Hz, $^2J_{\text{HH}}=2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2(\text{allüül})(\text{sün-1})$); 4,27 (dd, $^3J_{\text{HH}}=13,4$ Hz, $^2J_{\text{HH}}=2,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2(\text{allüül})(\text{sün-2})$); 4,03 (dd, $^2J_{\text{HH}}=11$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=1$ Hz, 1H, CH2-7(endo)); 4,03 (dd, $^2J_{\text{HH}}=11$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=4,7$ Hz, 1H, CH2-7(ekso)); 3,85 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=4,6$ Hz, 1H, CH2-3(ekso)); 3,61 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=1$ Hz, 1H, CH2-3(endo)); 3,51 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,3$ Hz, $^2J_{\text{HH}}=2,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2(\text{allüül})(\text{anti-2})$); 3,41 (ddd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=4,6$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=1$ Hz, 1H, CH-4); 3,33 (ddd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=4,7$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=1$ Hz, 1H, CH-8); 3,02 (dd, $^3J_{\text{HH}}=13,3$ Hz, $^2J_{\text{HH}}=2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2(\text{allüül})(\text{anti-1})$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (176,0 MHz, CDCl_3) δ : 135-128 (m, C-1-10(arom)); 122,0 (dd, $^4J_{\text{CP}}=5,6$ Hz, $^4J_{\text{CP}}=5,6$ Hz, CH-2(allüül)); 120,7 (q, $^1J_{\text{CF}}=320$ Hz, CF_3); 84,7 (d, $^2J_{\text{CP}}=2,2$ Hz, CH-5); 84,6 (d, $^2J_{\text{CP}}=2,1$ Hz, CH-1); 77,5 (dd, $^3J_{\text{CP}}=28,4$ Hz, $^6J_{\text{CP}}=1,5$ Hz, CH2-3(allüül)); 76,2 (dd, $^3J_{\text{CP}}=28,6$ Hz, $^6J_{\text{CP}}=1,5$ Hz, CH2-1(allüül)); 73,7 (d, $^2J_{\text{CP}}=2,4$ Hz, CH2-7); 73,6 (d, $^2J_{\text{CP}}=2,3$ Hz, CH2-3); 43,3 (d, $^1J_{\text{CP}}=27,9$ Hz, CH-8); 43,1 (d, $^1J_{\text{CP}}=27,9$ Hz, CH-4). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ TMR (283,4 MHz, CDCl_3) δ : 18,5 (d, $^2J_{\text{PP}}=44,2$ Hz, 1P, P-1); 17,5 (d, $^2J_{\text{PP}}=44,2$ Hz, 1P, P-2).

3.4.2 Difosfiinligandi komplekseerumine Ir-kompleksiga



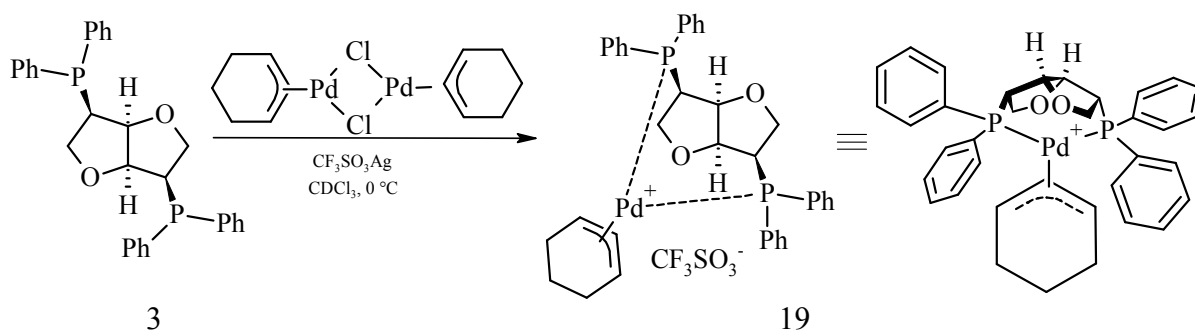
Joonis 23. Difosfiinligandi **3** komplekseerumine [Ir(*cod*)Cl]₂ kompleksiga

Viaali kaaluti ühend **3** segu fosfiinidest (17,4 mg, 0,04 mmol, 41% fosfiini **3** sisaldus, 2 ekv.), seejärel AgSO₃CF₃ (3,8mg, 0,014 mmol, 2 ekv) ja [Ir(*cod*)Cl]₂ (5 mg, 0,007 mmol, 1 ekv.). Lisati solvent CDCl₃ (0,7 ml) ja atsetoon-d₆ (0,2 ml). Seejärel segati ning tsentrifuugiti. Saadud lahusest tehti TMR analüüs (produkti teke tõestati ¹H NOE, ³¹P keemilised nihked, ¹H-³¹P HMBC abil).

¹H{³¹P} TMR (700,0 MHz, CDCl₃) δ: 7,20-7,70 (m, 20H, CH_{arom}); 5,40 (m, 2H, CH-1,5); 4,35 (m, 2H, CH_{cod}-1,5); 4,22 (dd, ²J_{HH}=10,6 Hz, ³J_{HH}=6,56 Hz, 2H, CH_{2α}-3,7); 4,11 (m, 2H, CH_{2β}-3,7); 4,10 (m, 2H, CH-4,8); 3,57 (m, 2H, CH_{cod}-2,6); 2,31 (m, 2H, CH_{2cod}); 1,9-2,1 (m, 4H, 2CH₂); 1,66 (m, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} TMR (176,03 MHz, CDCl₃) δ: 127-134 (m, C_{arom}); 120,0 (q, ¹J_{CF}= 320 Hz, CF₃); 87,3 (m, C_{cod}-1,5); 83,5 (s, CH-1,5); 82,8 (m, C_{cod}-2,6); 74,0 (CH-3,7); 44,1 (m, CP-4,8); 33,7 (CH_{2α-cod}); 27,4 (CH_{2β-cod}). ³¹P{¹H} TMR (283,4 MHz, CDCl₃) δ: 14,9 (s, 2P, CP).

Sünteesitud ühend on varem raporteeritud ning tulemused vastavad andmetele [25].

3.4.3 Difosfiinligandi 3 komplekseerumine Pd-tsükloheksüülkompleksiga



Joonis 24. Difosfiinligandi **3** komplekseerumine [Pd(cy)Cl]₂-ga

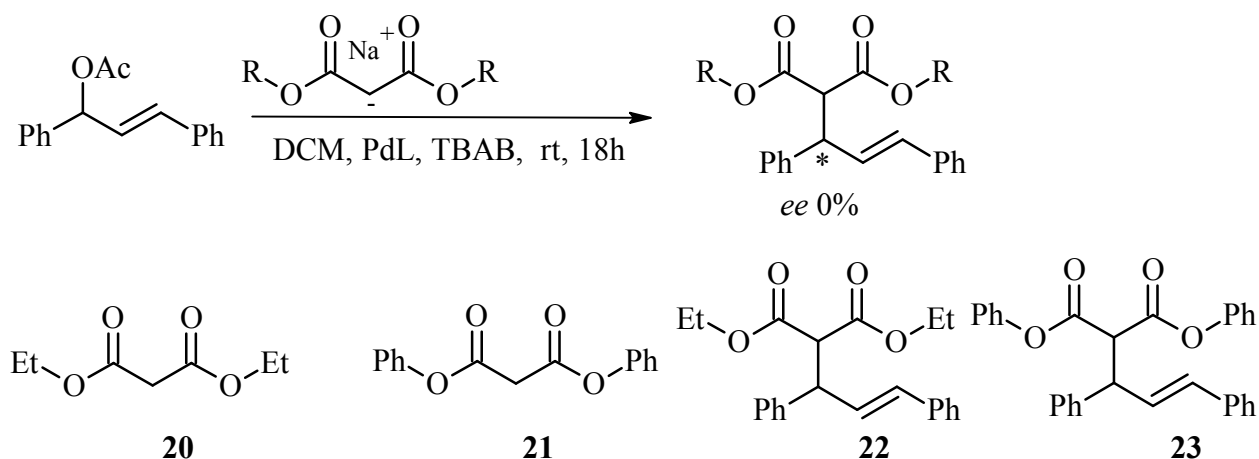
Viaali kaaluti ühend **3** segu fosfiinidest (17,4 mg, 0,04 mmol, 41% fosfiini **3** sisaldus, 2 ekv.), seejärel AgSO_3CF_3 (3,8mg, 0,014 mmol, 2 ekv) ja $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (5 mg, 0,007 mmol, 1 ekv.). Lisati solvent CDCl_3 (0,7 ml) ja atsetoon- d_6 (0,2 ml). Seejärel segati ning tsentrifuugiti. Saadud lahusest tehti TMR analüüs (produkti teke tõestati ^1H NOE, ^{31}P keemilised nihked, ^1H - ^{31}P HMBC abil).

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ TMR (400,0 MHz, CDCl_3) δ : 5,88 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,1$, 7,1 Hz, 1H, CH-1_{cy}); 5,49 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$, 7,8 Hz, 1H, CH-1); 5,33 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$, 7,8 Hz, 1H, CH-5); 5,23 (m, 1H, CH-6_{cy}); 5,08 (m, 1H, CH-2_{cy}); 4,69 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,6$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=5,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-3}_{(\text{ekso})}$); 4,03 (d, $^2J_{\text{HH}}=10,6$ Hz 1H, $\text{CH}_2\text{-3}_{(\text{endo})}$); 3,86 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$, 5,3 Hz, 1H, CH-4); 3,75 (dd, $^2J_{\text{HH}}=10,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=5,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-7}_{(\text{ekso})}$); 3,45 (dd, $^3J_{\text{HH}}=7,8$, 5,7 Hz, 1H, CH-8); 3,33 (d, $^2J_{\text{HH}}=10,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-7}_{(\text{endo})}$); 1,54-1,39 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}_{\text{cy}}$); 1,27-1,15 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-4-}\alpha_{\text{cy}}$); 0,90-0,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-4-}\beta_{\text{cy}}$, $\text{CH}_2\text{-5-}\alpha_{\text{cy}}$); 0,70-0,60 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-5-}\beta_{\text{cy}}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 135-128 (m, $\text{C-1-6}_{(\text{aromaatika})}$); 112,5 (d, $^3J_{\text{CP}}=5,7$ Hz, CH-1_{cy}); 92,9 (dd, $^2J_{\text{CP}}=28,0$, $^4J_{\text{CP}}=3,2$ Hz, CH-6_{cy}); 91,0 (dd, $^2J_{\text{CP}}=26,8$, $^4J_{\text{CP}}=3,1$ Hz, CH-2_{cy}); 85,5 (d, $^2J_{\text{CP}}=1,9$ Hz, CH-5); 84,6 (CH-1); 75,6 (d, $^2J_{\text{CP}}=4,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-3}$); 73,6 (d, $^2J_{\text{CP}}=1,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-7}$); 43,8 (d, $^1J_{\text{CP}}=26,5$ Hz, CH-8); 41,3 (d, $^1J_{\text{CP}}=25,0$ Hz, CH-4); 27,0, 26,9 ($\text{CH}_2\text{-3}_{\text{cy}}$, $\text{CH}_2\text{-5}_{\text{cy}}$); 19,5 ($\text{CH}_2\text{-4}_{\text{cy}}$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ TMR (162,0 MHz, CDCl_3) δ : 20,9 (d, $^2J_{\text{PP}}=43,1$ Hz, 1P, P-1); 17,6 (d, $^2J_{\text{PP}}=43,1$ Hz, 1P, P-2).

3.5 Allüülne alküleerimine

3.5.1 Üldine asümmeetrilise allüülse alküleerimise eeskiri faasiülekande katalüsaatoriga

Ümarkolbi kaaluti $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ kompleks (5 mg, 0,014 mmol, 5 mol%) ning ligand **3,8,9,10** (10-20 mol%). Lisatakse allüülne substraat 1,3-difenüülalüülatsetaat (0,27 mmol, 1 ekv) ning solvent DCM (1 ml). Kolbi lasti argooni rõhk ning lasti segada 0,5 h. Samal ajal kaaluti viiali faasiülekande katalüsaator (*TBAB*) (110 mg, 0,34 mmol, 1,24 ekv), NaH (14 mg, 0,34 mmol, 1,24 ekv) ja malonaatester **20,21** (0,355 mmol, 1,3 ekv). Lisati solvent DCM (2 ml) ja lasti segada kuni tekkis viskoosne segu ning vesiniku eraldumine katkes. Segu lisati tilkhaaval reaktsioonisegule.



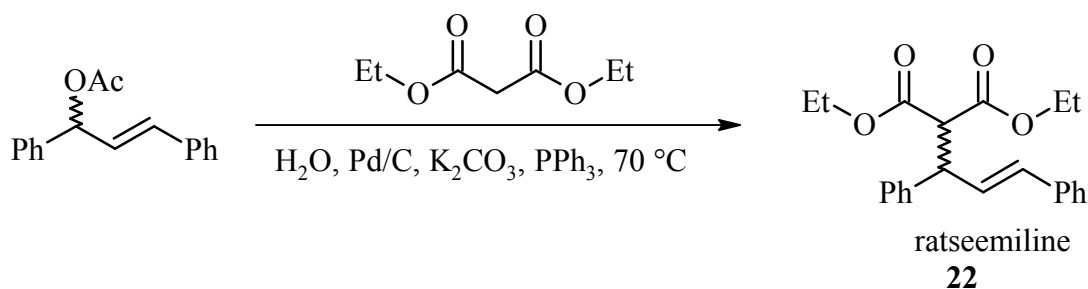
Joonis 25. Asümmeetriline allüülne asendusreaktsioon

Reaktsiooni lõpetamiseks ekstrahheeritakse destilleeritud vee ja dietüüleetri (30 ml). Dietüülfraktsioon kogutakse ning kuivatatakse MgSO_4 -ga. Segu filtreeriti läbi lühikese silikageeli kihi. HPLC-analüüs tehti ilma täiendava puhastamiseta.

$^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ TMR (400,1 MHz, CDCl_3) δ : 7,20-7,38 (m, 10H, CH_{ar}); 6,52 (d, $^3J_{\text{HH}}=15,8$, 1H, CH); 6,38 (dd, $^3J_{\text{HH}}=15,8$, $^3J_{\text{HH}}=8,7$ Hz, 1H, CH); 4,27 (dd, $^3J_{\text{HH}}=11,0$, $^3J_{\text{HH}}=8,7$, 1H, CH), 4,22 (q, $^3J_{\text{HH}}=7,1$ Hz, 2H, CH_2); 4,02 (q, $^3J_{\text{HH}}=7,1$ Hz, 2H, CH_2), 3,97 (d, $^3J_{\text{HH}}=11,0$ Hz, 1H, CH), 1,25 (t, $^3J_{\text{HH}}=7,1$ Hz, 3H, CH_3); 1,05 (t, $^3J_{\text{HH}}=7,1$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 167,86 (C=O); 167,44 (C=O); 140,38 (C_{arom}); 136,92 (C_{arom}); 131,71 (1C, CH); 129,42 (CH); 128,66 (C_{arom}); 128,48 (C_{arom}); 128,04 (C_{arom}); 127,53 (C_{arom}); 127,11 (C_{arom}); 126,38 (2C, C_{arom}); 61,57 (CH_2); 61,36 (CH_2); 57,83 (CH); 49,23 (CH); 14,15 (CH_3); 13,80 (CH_3)

3.5.2 Allüülne alküleerimine mittekiraalse ligandiga

Kolbi kaaluti Pd/C (75 mg, 0,071 mmol, 10 mol%), K_2CO_3 (197 mg, 1,42 mmol, 2 ekv.) ja PPh_3 (37,4 mg, 0,14 mmol, 20 mol%). Seejärel lisati 1,3-difenüülallüülatsetaat (150 mg, 0,71 mmol), dietüülmalonaat (228,5 mg, 1,42 mmol, 2 ekv.) ja solvent vesi (4 ml). Reaktsioonisegu kuumutati 70 °C juures 5 tunni vältel.

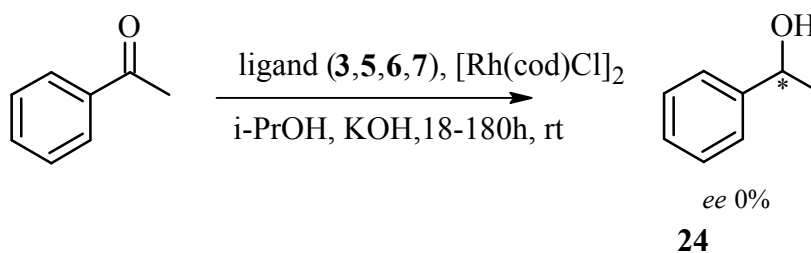


Joonis 26. Allüülne asendusreaktsioon dietüülmalonaadiga

Reaktsioonisegu filtreeriti läbi tseliidi ning seejärel ekstraheeriti destilleeritud vee ja dietüüleetriga. Dietüüleetri fraktsioon koguti ning kuivatati veevaba MgSO₄-ga. Saadud segu puhastati kolonnkromatograafia abil kasutades 10% EtOAc lahust petrooleetris ning koguti saadud fraktsioonid. Tekkiv produkt on värvitu õlikas vedelik, eraldatud saagis 49%. Reaktsioon tehti kirjanduses oleva analoogia järgi [49]. Produkti süstemaatiline nimetus dietüül-2-[(*E*)-1,3-difenüül-2-propenüül]malonaat.

¹H{¹³C} TMR (400,1 MHz, CDCl₃) δ: 7,20-7,38 (m, 10H, CH_{ar}); 6,52 (d, ³J_{HH}=15,8, 1H, CH); 6,38 (dd, ³J_{HH}=15,8, ³J_{HH}=8,7 Hz, 1H, CH); 4,27 (dd, ³J_{HH}=11,0, ³J_{HH}=8,7, 1H, CH), 4,22 (q, ³J_{HH}=7,1 Hz, 2H, CH); 4,02 (q, ³J_{HH}=7,1 Hz, 2H, CH); 3,97 (d, ³J_{HH}=11,0 Hz, 1H, CH), 1,25 (t, ³J_{HH}=7,1 Hz, 3H, CH₃); 1,05 (t, ³J_{HH}=7,1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} TMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 167,9 (C=O); 167,44 (C=O); 140,38 (C_{arom}); 136,92 (C_{arom}); 131,71 (CH); 129,42 (CH); 128,66 (C_{arom}); 128,48 (C_{arom}); 128,04 (C_{arom}); 127,53 (C_{arom}); 127,11 (C_{arom}); 126,4 (C_{arom}); 61,57 (CH₂); 61,36 (CH₂); 57,83 (CH); 49,23 (CH); 14,15 (CH₃); 13,80 (CH₃).

3.6 Üldine asümmeetriline vesinikülekande taandamise protseduur



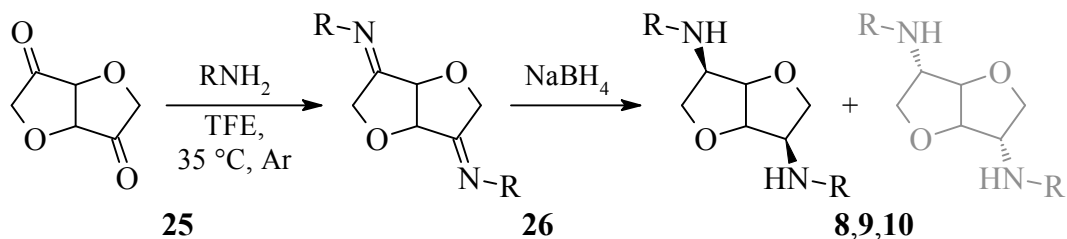
Joonis 27. Atsetofenooni asümmeetriline taandamine

Ümarkolbi kaaluti katalüsaator [Rh(cod)Cl]₂ (5 mg, 0,01 mmol, 5 mol%), lisati ligand (0,02 mmol, 10 mol%) ning KOH-i (4,2 mg, 30 mol%) lahus i-PrOH (1,5 ml). Seejärel lasti kolbi argoon. Süstiti atsetofenooni (25 µl, 0,2 mmol) lahus i-PrOH-is (5 ml). Kolb jäeti segama, reaktsiooni käiku kontrolliti TMR spektroskoopia abil. Reaktsiooni lõpus määrati toorsagis TMR abil.

Puhastamiseks filtreeriti läbi silikageeliga täidetud pipeti. Produkti süstemaatiliseks nimetuseks on 1-fenüületanol. Produkti piisava konversiooni korral tehti HPLC analüüs enantio-selektiivsuse määramiseks. ¹H{¹³C} TMR (400,1 MHz, CDCl₃) δ: 7,25-8,10 (m, 5H, CH_{ar}); 4,90 (q, ³J_{HH}= 6,45 Hz, 1H, CH), 1,52 (d, ³J_{HH}= 6,45 Hz, 1H, CH₃); ¹³C{¹H} TMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 145,8 (C_{arom}-1); 128,3 (C_{arom}-2); 127,2 (C_{arom}-3); 125,3 (C_{arom}-4); 70,1 (CH); 25,0 (CH₃). Saadud spekter vastab kirjanduses toodud andmetele [53].

4 Tulemused ja arutelu

4.1 Lämmastikligandide süntees kasutades reduktiivset amineerimist

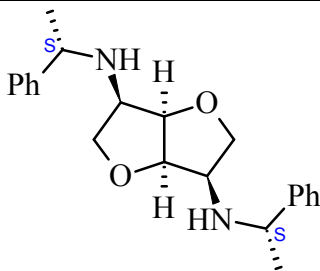


Joonis 28. Lämmastik ligandide süntees reduktiivsel amineerimisel

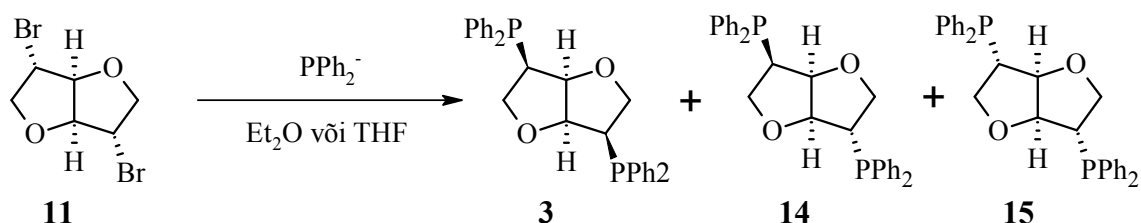
Reaktsioon kulges üsna kiiresti ning enamik produkti tekkis juba poole tunni möödudes. NaBH₄ asemel kasutada mõnda vähem reaktiivsemat taandajat (näiteks Na(CN)BH₃) puudus vajadus, sest reaktsioon NaBH₄-ga oli mõõduka kiirusega. Veel puudus vajadus imiini taandamisel selektiivse reagenti järgi, tänu ühendi enda steerika tõttu tekkis eelistatult manniidne lämmastikderivaat. Reaktsiooni saagised olid mõõdukalt head. Selektiivsus di-endo produkti suunas on praktiliselt täielik. Põhiline probleem reaktsioonis oli selle puhastamine kasutades kolonnkromatograafiat. Puhtust üle 95% oli raske saavutada, seetõttu pidi kordama kolonnkromatograafiat kuni 6 korda. Põhiliseks probleemiks puhastamisel võis olla võimalike mono-asendatud amiinide sisaldus, mida kiir-kromatograafiaga keeruline üksteisest eraldada. Selle probleemi lahendamiseks prooviti passiveerida silikageeli lisades eluendile väike osa trietüülamiini.

Tabel 1. Diamiinide eraldatud saagised

| | Ühend | Saagis |
|---|-------|--------|
| 8 | | 58% |
| 9 | | 65% |

| | | |
|----|---|-----|
| 10 |  | 54% |
|----|---|-----|

4.2 (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-Dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani reaktsioon difenüülfosfiidiga



Joonis 29. (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis(difenüülfosfiino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani süntees

Selles reaktsioonis kasutati kahte erinevat fosfiidaniooni allikat. Esimesel juhul kasutati metallilist naatriumi ja liitiumi, mida keedeti THF-is (66 °C) koos difenüülfosfiiniga ning teisel juhul kasutati *n*-BuLi reaktsiooni difenüülfosfiiniga 0 °C. Mõlemal juhul tekkis soovitud difenüülfosfiidsool. THF-is viidi reaktsioon läbi ühendiga **11** keetes püstjahutiga. Tulemusena tekkis 48% **15** ja 52% **14**. Reaktsiooni saagis soovitud fosfiini **3** suhtes 0%. Järgnevalt prooviti ühendi **11** fosfineerimist läbi viia madalatel temperatuuridel. Reaktsiooni viidi läbi 15 korda erinevates tingimustes.

Tabel 2. Fosfineerimisreaktsiooni tulemused erinevate parameetrite korral

| T (°C) | Ülekand-mismeetod ^a | Aeg | Kolonn ^b | Kombineeritud saagis ^c | Selektiivsus ühendi (3) suhtes | Muud kommentaarid |
|---------------------|--------------------------------|------|---------------------|-----------------------------------|---|-------------------|
| 0 °C kuni <i>rt</i> | - | 3 h | - | - | - | Ei õnnestunud |
| 0 °C kuni <i>rt</i> | - | 16 h | - | - | - | Ei õnnestunud |
| -78 °C | - | 6 h | - | - | - | Ei õnnestunud |
| -30 °C | Sifoneeriti | 8 h | - | - | - | Ei õnnestunud |

| | | | | | | |
|-----------------------|--|-----|--------------------------------|-----|-------|---|
| 0 °C kuni <i>rt</i> | - | 4 h | - | - | - | Lagunes puhastamisel |
| 0 °C kuni <i>rt</i> | - | 4 h | - | - | - | Lagunes puhastamisel, BF ₃ ·OEt ₂ |
| -20 °C | - | 4 h | - | - | - | Lagunes puhastamisel |
| 0 °C | - | 3 h | Al ₂ O ₃ | 62% | 45,7% | BF ₃ ·OEt ₂ |
| -78 °C kuni <i>rt</i> | - | 8h | - | - | - | Lagunes |
| -30 °C | Sifoneeriti | 5h | - | - | - | BF ₃ ·OEt ₂ |
| -78 °C | - | 5h | - | - | - | BF ₃ ·OEt ₂ |
| 0 °C kuni <i>rt</i> | - | 3h | Silika-geel | 49% | 35,6% | BF ₃ ·OEt ₂ |
| -40 °C | - | 6h | Silika-geel | 83% | 24,9% | BF ₃ ·OEt ₂ |
| 0 °C kuni <i>rt</i> | - | 4h | Silika-geel | 65% | 41,6% | BF ₃ ·OEt ₂ |
| 0 °C kuni <i>rt</i> | Ühendi lahust lisati väga kiiresti reaktsiooni | 16h | Silika-geel | 40% | 60,2% | BF ₃ ·OEt ₂ |

^aÜhendi **11** lisamine, kas süstlast fosfiidi lahusele või sifoneerides fosfiidi lahust ühendi **11** lahusele.

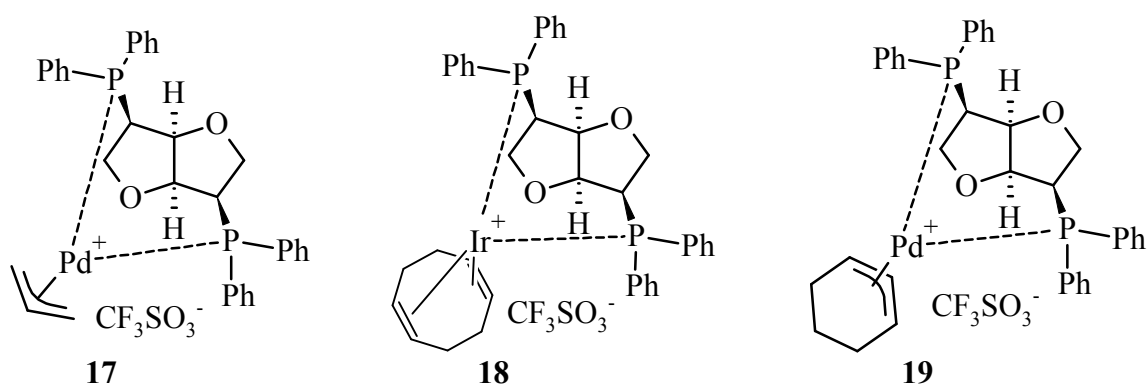
^bPuhastamisel kasutatud kiirkromatograafia sorbent. ^cEraldatud saagis

Tabelis 2 on toodud fosfineerimisreaktsiooni tulemused. Selle põhjal leiti, et parimad tingimused selle reaktsiooni läbiviimiseks on alustada reaktsiooni 0 °C juures. Seejuures kuni soojenemiseni toatemperatuurile ning lasta käia kuni lahuse värvus on peaaegu valge. Et₂O lahustatud LiPPh₂ värvib lahuse oranziks ja sellega on hea visuaalselt jälgida lähteaine tarbimist reaktsioonisegus. Enamik lagunemisi toimus produkti kontsentreerimisel vaakumiga, seda võis jälgida visuaalselt. Produktil oli omane kristalliseeruda „mullitades“ ning seejärel moodustusid kristallid. Lagunedes kadusid mullid ning moodustus viskoosne õlikas värvitu vedelik, mis on lahustuv ainult polaarsetes solventides nagu MeOH. Fosfiinrühma kaitsegrupina kasutati

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, mis küll ei kaitsnud alati lagunemise eest, aga ilma selleta ei tulnud ühtegi reaktsiooni välja.

Parema selektiivsuse jaoks kasutati madalamaid temperatuure, sest tõstes temperatuuri suureneb konkureeriva $\text{S}_{\text{N}}1$ reaktsiooni osakaal ning sellest tulenevalt ka kõrvalproduktide **14** ja **15** osakaal produkti hulgas. Samas ei saanud kasutada temperatuure alla $-30\text{ }^\circ\text{C}$, sest sellel temperatuuril reaktsioon ei toimunud enam või käis mõni kõrvalreaktsioon. Fosfiinide puhastamisel oli probleemiks nende diastereomeeride puhastamine. Nende retentsiooniajad olid praktiliselt samad erinevate voolutitega ning puhastamisel kolonnkromatograafia väljusid kolonnist alati koos. Eeliseks fosfiinide puhul oli, et tänu vähesele polaarsusele (võrreldes segu muude komponentidega) oli võimalik neid segu muudest komponentides kergesti eraldada.

4.3 Difosfiinligandi **3** komplekseerumine siirdemetallide kompleksidega



Joonis 30. Sünteesitud palladium-difosfiin kompleksid

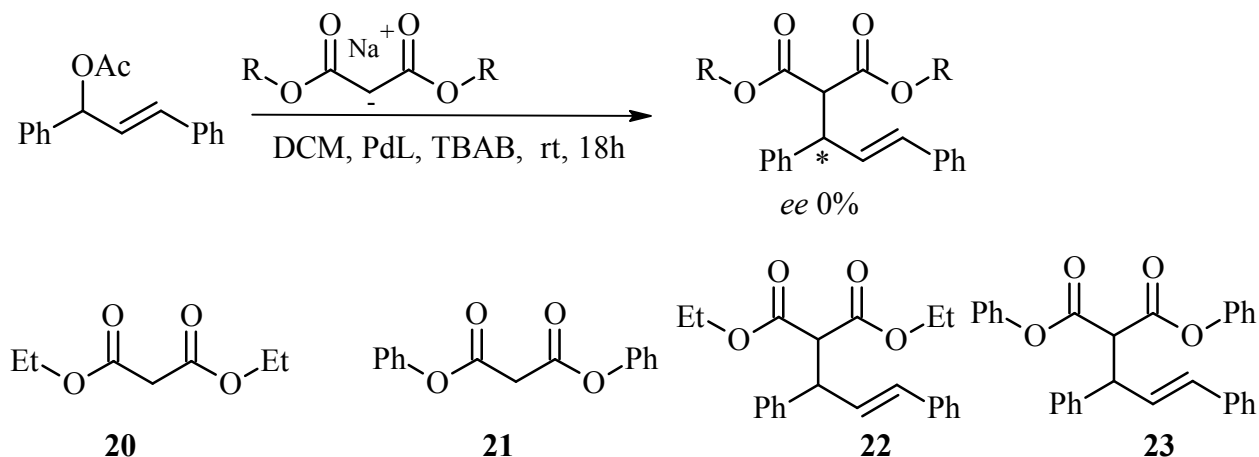
Joonisel **30** on toodud 3 sünteesitud pallaadiumkompleksi ligandiga **3**. Need kompleksid sünteesiti nii, et lähteaine segu oli fosfiinide **3**, **14** ja **15** segu. TMR spektritest on näha, et nendest komplekseerub pallaadiumiga ainult difosfiin **3**. Võimalik on, et võimelised on komplekseeruma ka **14** ja **15**, kuid ilma manniidse fosfiinita **3**, sest loob pallaadiumiga tõenäoliselt kõige tugevama kompleksi.

Pallaadiumkompleksi teke on hästi tõestatav ^{31}P TMR spektritest, kus asümmeetrilistes kompleksides **17** ja **19** fosforiaatom lõhestab teist fosforit läbi pallaadiumi doonor-aktseptorsideme. Selle tulemusena ilmuvad ^{31}P TMR spektrisse dubleti-dubletid. Erandiks on siinkohal iriidiumkompleks **18**, mis on läbinisti sümmeetriline ning mõlemad fosforid seega võrdsete keemiliste nihetega. Lisaks on võimalik tõestada tekkinud kompleksi NOESY eksperimendi abil, kus kompleksi korral korreleeruvad substraadi allüülsed vesinikud ligandis

asuvate lähimate vesinikega, mille kaugus ei ületa 5Å. Peale selle suurenevad fosfiinkompleksi nihked komplekseerumisel positiivses suunas [51].

Pallaadium-fosfiinkomplekside teke erinevate allüülidega tõestab, et ligand **3** on võimeline moodustama AAA-reaktsioonis η^3 π -allüül-Pd(II) vahekompleksi ning seega katalüüsida sedatüüpi reaktsiooni.

4.4 Asümmeetriline allüülne alküleerimine



Joonis 31. Asümmeetriline allüülne alküleerimine

Asümmeetriline allüülne alküleerimine (tulemused tabelis 3) viidi läbi nelja erineva ligandiga (**3,8,9,10**). Substraadina kasutati 1,3-difenüülallüülatsetaati ning nukleofiilina dietüülmalonaati ja difenüülmalonaati. Selles reaktsioonis andis produkti vaid difosfiinligand **3**, mille konversioon oli ligikaudu 95%, seejuures selektiivsus ühe enantiomeeri suhtes 0%. Asjaolu, et selles reaktsioonis toimus konversioon tõestab, et metall-ligand kompleks tekkis ning see töötas reaktsiooni lõpuni. Visuaalselt oli reaktsiooni käimapanekul näha värvimuutust oranžist punaseks, kui segati kokku palladiumkompleks, difosfiinligand **3** ning allüülne substraat 1,3-difenüülallüülatsetaat. Põhjus, miks ligand **3** puhul selektiivsust ei tekkinud võib olla selle ligandi ebapiisava steerika tõttu konkreetse substraadi ja nukleofiili suhtes. Selektiivsuse saamiseks võib proovida modifitseerida fosfiinligandi, näiteks suurendada steerilist takistatust väljaspool manniidi tsükli.

N-ligandide (**8, 6, 10**) puhul AAA reaktsioonis konversiooni ei tekkinud, mis võib viidata sellele, et ei tekkinud ka kompleksi palladium, N-ligandi ja substraadi vahel. Samas ei olnud näha ka värvimuutust viimaste kokkusegamisel. Arvestades, et varem on palladiumiga saadud allüülset kompleksi ligandiga **8**, siis võib oletada, et konkreetne substraat, N-ligandid (**8, 9, 10**) ja palladiumkompleks polnud võimelised omavahel komplekseeruma.

Tabel 3. Asümmeetrilise allüülse alküleerimise tulemused

| Nr | Reaktsiooniaeg | Ligand | Malonaat | Konversioon (%) | Selektiivsus (ee%) |
|----|----------------|-----------|-----------|-----------------|--------------------|
| 1 | 6 päeva | 3 | 21 | 0% | * |
| 2 | 6 päeva | 3 | 20 | ~95% | ** |
| 3 | 18 tundi | 3 | 20 | ~95% | 0% |
| 4 | 6 päeva | 8 | 20 | 0% | * |
| 5 | 6 päeva | 9 | 20 | 0% | * |
| 6 | 6 päeva | 9 | 20 | 0% | * |
| 7 | 6 päeva | 10 | 20 | 0% | * |

*Ei mõõdetud konversiooni puudumise tõttu. **Paralleelkatsetetest mõõdeti üks, sest konversioon oli sama

Looduslikust toorainest tehtud isomanniidsed ligandid saavad anda asümmeetrilistes reaktsioonides kõrge selektiivsuse korral ainult ühte enantiomeeri. Juhul, kui soov on saada väljatöötatud asümmeetrilises reaktsioonis produktina vastasenantiomeeri, tuleks alustada ligandi sünteesi D-mannoosi asemel L-mannoosist. L-mannoosi hind seevastu võrreldes D-mannoosiga on 300-400 korda kallim [52].

4.5 Asümmeetriline vesinikülekande taandamine

Asümmeetriline vesinikülekande taandamine (tulemused tabelis 4) viidi läbi atsetofenooniga. Kasutati nelja erinevat ligandi (**3**, **8**, **9**, **10**). Ligandiga **3** ja **8** tekkis 69-92% konversioon, kuid selektiivsust ei tekkinud.

Tabel 4. Asümmeetrilise vesinikülekande reaktsiooni tulemused

| Nr | Temperatuur | Reaktsiooni-aeg | Ligand | Konversioon | Selektiivsus (ee) |
|----|-------------|-----------------|-----------|-------------|-------------------|
| 1 | 70 °C | 1 kuu | 3 | 69 % | 0% |
| 2 | rt | 7 päeva | 8 | 92% | 0% |
| 3 | rt | 1 kuu | 10 | 8% | * |

| | | | | | |
|---|----|----------|-----------|-----|---|
| 4 | rt | 1 kuu | 9 | 4% | * |
| 5 | rt | 18 tundi | 10 | 10% | * |

*Ei mõõdetud madala konversiooni tõttu

Madal selektiivsus ligandi 3 puhul võib tuleneda sellest, et ligandis puuduvad aminorühmad, mis võivad aidata kaasa redutseerimisele kuigi otseselt ei ole aminorühmad taandamiseks vajalikud. Ligandi 3 puhul võib proovida selektiivsuse parandamiseks ühe fosfiinrühma asendamist aminorühmaga. Teiseks põhjuseks, miks reaktsioonis selektiivsust ei tekkinud, võib olla aeglane reaktsioonikiirus, mis võib viia ratsemisatsioonini.

N-ligandide puhul võib oletada, et märkimisväärset konversiooni ei tekkinud, sest metallikompleksi ja ligandi vaheline interaktsioon võis olla liialt nõrk või puudus, et moodustada reaktsioonis osalev vahekompleks.

Senise töö põhjal võiks järeldada, et manniidsed ligand töötavad asümmeetrilistes reaktsioonides, kuid vajavad täiendavaid eksperimente optimeerimiseks.

Võimalusel jätkatakse projektiga, et leida sobivad rakendused manniidsetele ligandidele. Võimalik on, et manniidsed ligandid muudes rakendustes paremaid tulemusi ning võimalusel viia läbi reaktsioonitingimuste optimeerimine (temperatuur, solvent, reaktsiooniaeg, reagenti kogused ja tüübid). Lisaks on manniidseid ligande võimalik derivatiseerida segatüüpi ligandideks, kus siduvates aatomiteks võivad olla erinevad heteroaatomid (N/P, N/S, P/S).

5 Kokkuvõte

Pealkiri: Isomanniidsete ligandide rakendamine asümmeetrilises sünteesis

Kokkuvõte: Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli sünteesida erinevad bidentaatsed *N*- ja *P*-isomanniidseid ligande ning testida nende potentsiaali asümmeetrilises sünteesis. Projekti käigus näidati, et sünteesitud isomanniidsed ligandid ei olnud võimelised andma stereoselektiivsust asümmeetrilises allüülses alküleerimisreaktsioonis ja asümmeetrilises vesinikülekande taandamisel. Samas on isomanniidsed ligandid varasemalt kirjanduses näidanud katalüütilist aktiivsust ning võivad anda stereoselektiivsusi muudes reaktsioonitingimustes kui käesolevas töös prooviti. Samas oli selgeid tõendeid, et antud ligandid on võimelised koordineeruma pallaadiumallüül- ja iriidium-*cod*-tüüpi kompleksidega. Karakteriseeriti erinevate TMR meetoditega (näiteks ^{31}P , ^1H - ^{31}P HMBC, NOE, mille abil kompleksimoodustamise teke üheselt tõestati) abil saadud kompleksid. Mõningal määral optimeeriti asümmeetriliste reaktsioonide reaktsioonitingimusi, kuigi need ei andnud soovitud tulemusi. Kiraalse HPLC-ga töötati välja meetod lahutamaks reaktsioonides tekkivaid enantiomeere.

Märksõnad: asümmeetriline süntees, isomanniid, asümmeetriline allüülne alküleerimine, asümmeetriline vesinikülekande taandamine

CERCS kood: P390 Orgaaniline keemia

6 Summary

Title: Application of isomannide-like ligands in asymmetric synthesis

Summary: The aim of this master thesis was to synthesize different bidentate isomannide ligands from isomannide, which itself is derived from natural sources, containing amino or phosphine linking groups and to test their ability to give enantioselectivities in different catalytic asymmetric reactions. During the course of the project it was shown that isomannide ligands did not show any catalytic activity despite that some of those ligands were shown before an excellent catalytic activity in various types of asymmetric reactions. There were evidences that different palladium-allyl and iridium-cod complexes had been formed. Those complexes were characterized by different NMR methods (for example ^{31}P , ^1H - ^{31}P HMBC, NOE experiments certainly confirmed formation of those complexes). Some of the parameters of asymmetric reactions were optimized, but it was not give desired results. On the chiral HPLC, methods were developed to separate enantiomers, which had formed in the corresponding reactions.

Keywords: asymmetric synthesis, isomannide, asymmetric allylic alkylation, asymmetric transfer hydrogenation

CERCS code: P390 Organic chemistry

7 Tānusõnad

Tānan oma juhendajat, Lauri Toomi, uute teadmiste, abivalmiduse, kannatlikkuse ja ennastsalgava hea töö eest.

Tānan oma vanemaid igakūlgse abi ja materiaalse toetuse eest.

Suured tānud Indrek Veidenbergile ja Kristina Kiisholtsile abi ning nõu eest ükskõik, mis kell.

Tānan oma toredaid laborikaaslasid hea töökeskkonna loomise eest.

Tānan oma häid sõpru, kes on olnud toeks.

Tānan Teivi Inglise, sest ta on tore.

Tānan Tartu Ülikooli huvitavate tudengiaastade eest.

8 Kasutatud kirjanduse loetelu

1. S. J. Mathhews, C. McCoy, Thalidomide: A Review of Approved and Investigational Uses, Clin. Ther. 23 (2003) 342.
2. B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favalaro, Name reactions and reagents in organic synthesis, Second edition, A John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2005, p. 776.
3. D. Enders, K-E. Jaeger, Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007, p. 2616.
4. A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters and D. Enders, The SAMP-/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis. Tetrahedron 58 (2002) 2253.
5. 44 J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic chemistry. Oxford University Press Inc, New York, 2001, p. 1234.
6. B. J. Barret, V. M. Iluc, Metal-ligand cooperation between palladium and a diphosphine ligand with an olefinic backbone. Inorg. Chim. Acta 460 (2017) 35.
7. P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, New *N,N*-diamine ligands derived from (-)-menthol and their application in the asymmetric transfer hydrogenation. Tetrahedron Asymmetry 28 (2017) 532.
8. K. N. Gavrilov, S. E. Lyubimov, P. V. Petrovskii, S. V. Zheglov, A. S. Safronov, R. S. Skazov, V. A. Davankov, Facile one-pot synthesis of BINOL- and H₈-BINOL-based aryl phosphites and their use in palladium catalysed asymmetric allylation. Tetrahedron 61 (2005) 10514.
9. H. Pellissier, Chiral Sulfur Ligands, Asymmetric Catalysis, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009, p. 10.
10. M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, Chiral Sulfur Ligands for Asymmetric Catalysis, Chem. Rev, 107 (2007) 5133.
11. A. Pascariu, S. Iliescu, A. Popa, G. Ilia, Polydentate phosphines. J. Organomet. Chem. 694 (2009) 3982.
12. A. Pfaltz, W. J. Drury III, Design of chiral ligands for asymmetric catalysis: From C₂-symmetric *P,P*- and *N,N*-ligands to sterically and electronically nonsymmetrical *P,N*-ligands. PNAS 101 (2004) 5723.
13. S. O'Reilly, P. J. Guiry, Recent Applications of C₁-Symmetric Bis(oxazoline)-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis. Synthesis 46 (2014) 722.

14. Q.-I. Zhou, *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, p. 1
15. W. Faller, J. C. Wilt, Enantioselective synthesis of acyclic allylic esters catalyzed by a palladium/BINAP(S) system. *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7613.
16. Y. Hu, D. J. Birdsall, A. M. Stuart, E. G. Hope, J. Xiao, Ruthenium-catalysed asymmetric hydrogenation with fluoroalkylated BINAP ligands in supercritical CO₂. *J. Mol. Catal. A: Chemical* 219 (2004) 57.
17. A. Preetz, H.-J. Drexler, S. Schulz, D. Heller, BINAP: rhodium–diolefin complexes in asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron Asymmetry* 21 (2010) 1226.
18. T. Kanger, K. Kriis, T. Pehk, A.-M. Mürsepp, M. Lopp, Asymmetric synthesis of novel C₂-symmetric bimorpholines. *Tetrahedron Asymmetry* 13 (2002) 857.
19. T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and theory in organic chemistry*, Third Edition, HarperCollinsPublishers, New York, 1987, p. 327.
20. M. Rose, R. Palkovits, Isosorbide as a Renewable Platform chemical for Versatile Applications—Quo Vadis?. *ChemSusChem* 5 (2012) 167.
21. C. Carcedo, A. Dervisi, I. A. Fallis, L. Ooi, K. M. A. Malik, A concise synthesis of a rigid isomannide-based diphosphine ligand and structural characterization of an alkoxyphosphonium intermediate. *Chem. Commun.* (2004) 1236.
22. A. A. Vasil'ev, S. E. Lybimov, E. P. Serebryakov, V. A. Davankov, S. G. Zlotin, Asymmetric Tsuji–Trost substitution in 3-acetoxy-1,3-diphenylpropene under phase-transfer conditions. *Mendeleev Commun.* 22 (2012) 39.
23. R. K. Sharma, M. Nethaji, A. G. Samuelson, Asymmetric allylic alkylation by palladium-bisphosphinites. *Tetrahedron. Asymmetr.* 19 (2008) 655.
24. A. Bartoszewicz, N. Ahlstein, B. Martin-Matute. Enantioselective Synthesis of Alcohols and Amines by Iridium-Catalyzed Hydrogenation, Transfer Hydrogenation, and Related Processes. *Chem. Eur. J.* 19 (2013) 7274.
25. A. Dervisi, C. Carcedo, L. Ooi, Chiral Diphosphine ddppm-Iridium Complexes: Effective Asymmetric Imine Hydrogenations at Ambient Pressures. *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 175.
26. K.-D. Huynh, H. Ibrahim, E. Kolodziej, M. Toffano, G. Vo-Thanh, Synthesis of a new class of ligands derived from isosorbide and their application to asymmetric reduction of aromatic ketones by transfer hydrogenation. *New J. Chem.* 35 (2011) 2622.

27. G. D. Coster, K. Vandyck, E. V. Der Eycken, J. V. Der Eycken, M. Elseviers, H. Röper, D-Isomannide in synthesis: asymmetric Diels–Alder reactions with novel homochiral bis-imine Cu²⁺-catalysts. *Tetrahedron Asymmetry* 13 (2002) 1673.
28. M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, D. Ghahari, A. Heydari, S. Khaksar, Catalyst-Free One-Pot Reductive Alkylation of Primary and Secondary Amines and N,N-Dimethylation of Amino Acids Using Sodium Borohydride in 2,2,2-Trifluoroethanol. *Synthesis* 3 (2011) 490.
29. J. Dubovik, Isosorbiidist kelaatsete endo,endo'-di-alküülamiinsete bitsükliliste ühendite süntees ja nende uurimine, Magistritöö, 2013.
30. K. Kriis, T. Kanger, M. Lopp, Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones by Rh(I)/bimorpholine complexes. *Tetrahedron Asymmetry* 15 (2004) 2687.
31. C. C. Fernández, Chiral diphosphine ligands derived from 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol: synthesis, co-ordination to transition metals and catalytic applications. PhD thesis. Cardiff University 2005.
32. I. Wauters, W. Debrouwer, C. V. Stevens, Preparation of phosphines through C-P bond formation. *Beilstein J. Org. Chem* 10 (2014) 1064.
33. C. J. Engelin, P. Fristup, Palladium Catalyzed Allylic C-H Alkylation: A Mechanistic Perspective. *Molecules* 16 (2011) 951.
34. R.E. Gawley, J. Aube, Principles of Asymmetric Synthesis, Second Edition, Elsevier, Netherlands, 2012, p. 146.
35. S. E. Lyubimov, I. V. Kuchurov, A. A. Vasil'ev, A. A. Tytyunov, V. N. Kalinin, V. A. Davankov, S. G. Zlotin, The use of a new carboranylamidophosphite ligand in the asymmetric Pd-catalysed allylic alkylation in organic solvents and supercritical carbon dioxide. *J. Organo. Chem.* 694 (2009) 3047.
36. F-X. Felpin, Y. Landais, Practical Pd/C-Mediated Allylic Substitution in Water, *J. Org. Chem* 70 (2005) 6441.
37. X-Q. Hao, M.Z. Shen, N-G. Jian, W. Pang, X-J. Shen, X. Zhu, M-P. Son, Synthesis of chiral S,N-thioimidazoline ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations. *Tetrahedron Asymmetry* 27 (2016) 163.
38. F. Foubelo, C.. Nájera, M. Yus, Catalytic asymmetric transfer hydrogenation of ketones: recent advances. *Tetrahedron Asymmetry* 26 (2015) 769.
39. T. Mino, M. Ishjikawa, K. Nishikawa, K. Wakui, M. Sakamoto, Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of indoles by C–N bond axially chiral phosphine ligands. *Tetrahedron Asymmetry* 24 (2013) 499.

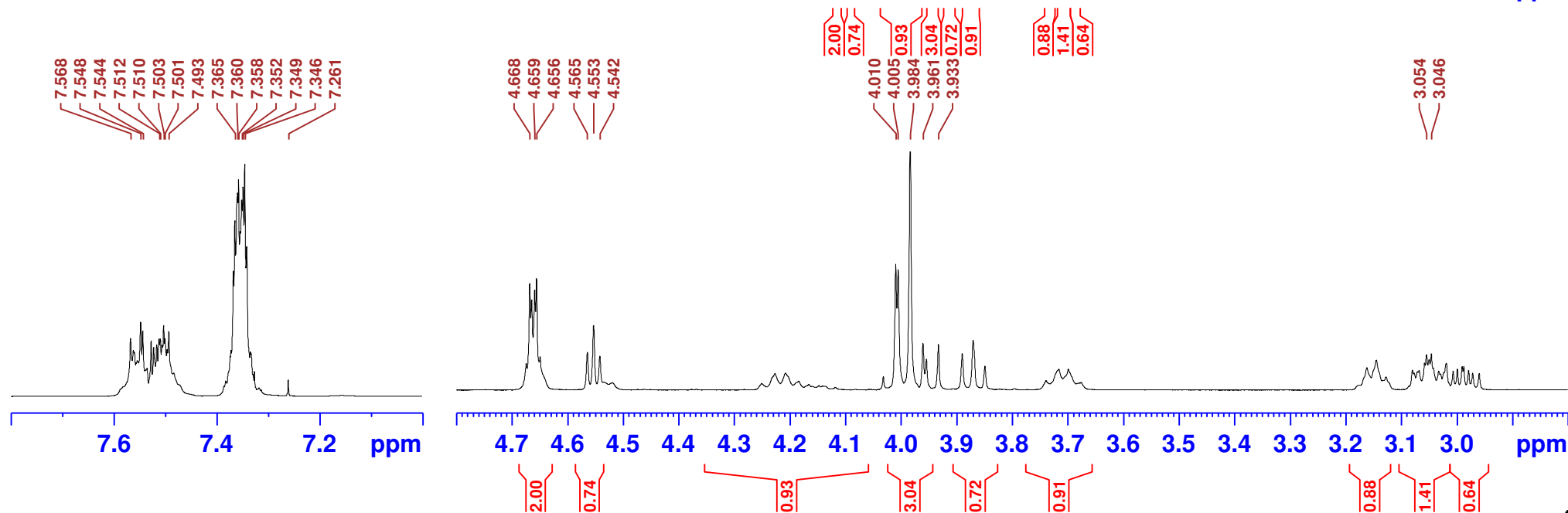
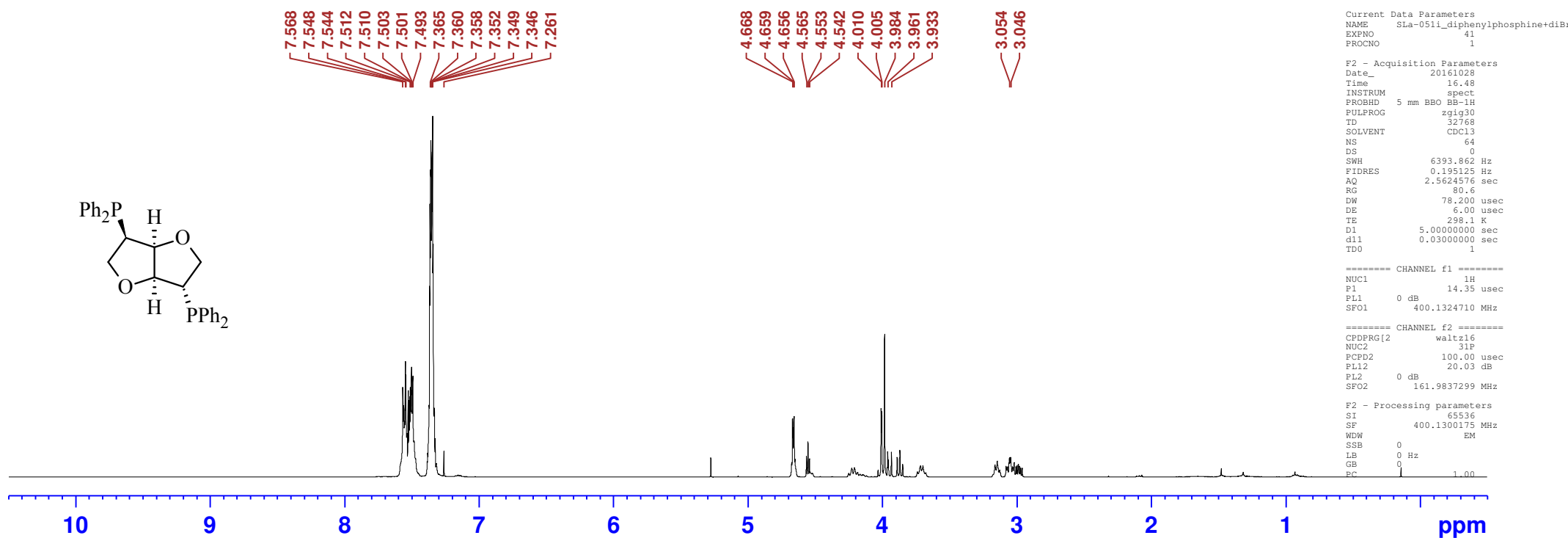
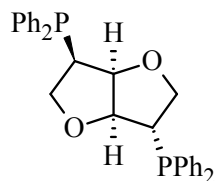
40. D. T. Racys, J. Eastoe, P.-O. Norrby, I. Grillo, S. E. Rogerse, G. C. Lloyd, Pd- η^3 -C₆H₉ complexes of the Trost modular ligand: high nuclearity columnar aggregation controlled by concentration, solvent and counterion. *Chem. Sci.* 6 (2015) 5793.
41. E. Agac, I. Karakaya, I. Sahin, S. Emir, S. Karabuga, S. Ulukanli, Synthesis of aminomethyl quinazoline based ruthenium(II) complex and its application in asymmetric transfer hydrogenation under mild conditions. *J. Organo. Chem.* 819 (2016) 189.
42. L. O. Nindakova, B. A. Shainyanb, N. M. Badyrovaa, F. M. Lebed, Asymmetric Hydrogen-Transfer Hydrogenation on Rhodium(I) Complexes with New Optically Active Salen Ligands Derived from (4*S*,5*S*)-4,5-Bis(aminomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane. *Russ. J. Org. Chem.* 48 (2012) 59.
43. M. Tao, F. Wu, T. Li, Y.-Y. Li, J.-X. Gao, Novel chiral multidentate P3N4-type ligand for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Chinese Chem. Lett.* 28 (2017) 97.
44. B. Ak, F. Durap, M. Aydemir, A. Baysal, Ruthenium(II) complexes derived from C₂-symmetric ferrocene-based chiral bis(phosphinite) ligands: synthesis and catalytic activity towards the asymmetric reduction of acetophenones. *Appl. Organometal. Chem.* 29 (2015) 764.
45. S. Nordin, Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones. *Acta Universitatis Upsaliensis*, Upsala, 2002, p. 19-20.
46. S. Denizalti, D. Mercan, B. Sen, A. G. Gökce, B. Cetinkaya, Asymmetric transfer hydrogenation reaction in water: Comparison of chiral proline amide/amine ruthenium(II) complexes. *J. Organo. Chem.* 779 (2015) 62.
47. T. Koike, T. Ikariya, Mechanistic Aspects of Formation of Chiral Ruthenium Hydride Complexes from 16-Electron Ruthenium Amide Complexes and Formic Acid: Facile Reversible Decarboxylation and Carboxylation. *Adv. Synth. Catal.* 1 (2004) 37.
48. J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reactions. *P. Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 237.
49. P. G. Andersson, I. J. Munslow, *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008, p. 135.
50. F. Durap, D. E. Karakas, B. Ak, A. Baysal, M. Aydemir, Asymmetric transfer hydrogenation of alkyl/aryl or alkyl/methyl ketones catalyzed by known C₂-symmetric

- ferrocenyl-based chiral bis(phosphinite)-Ru(II), Rh(I) and Ir(III) complexes. J. Organo Chem. 818 (2016) 92.
51. J-C. Yuan, S-J. Lu, Enantioselective Alternating Copolymerization of α -Olefins with Carbon Monoxide Using a Cationic Palladium-Chiral Diphosphine Complex. Organometallics. 20 (2001) 2697.
52. L-(-)-mannoos. Sigma-Aldrich.
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/m1134> viimati alla laetud 17.05.2017.
53. 1-Phenylethanol. Sigma-Aldrich.
<http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR011161.PDF> viimati alla laetud 18.05.2017.

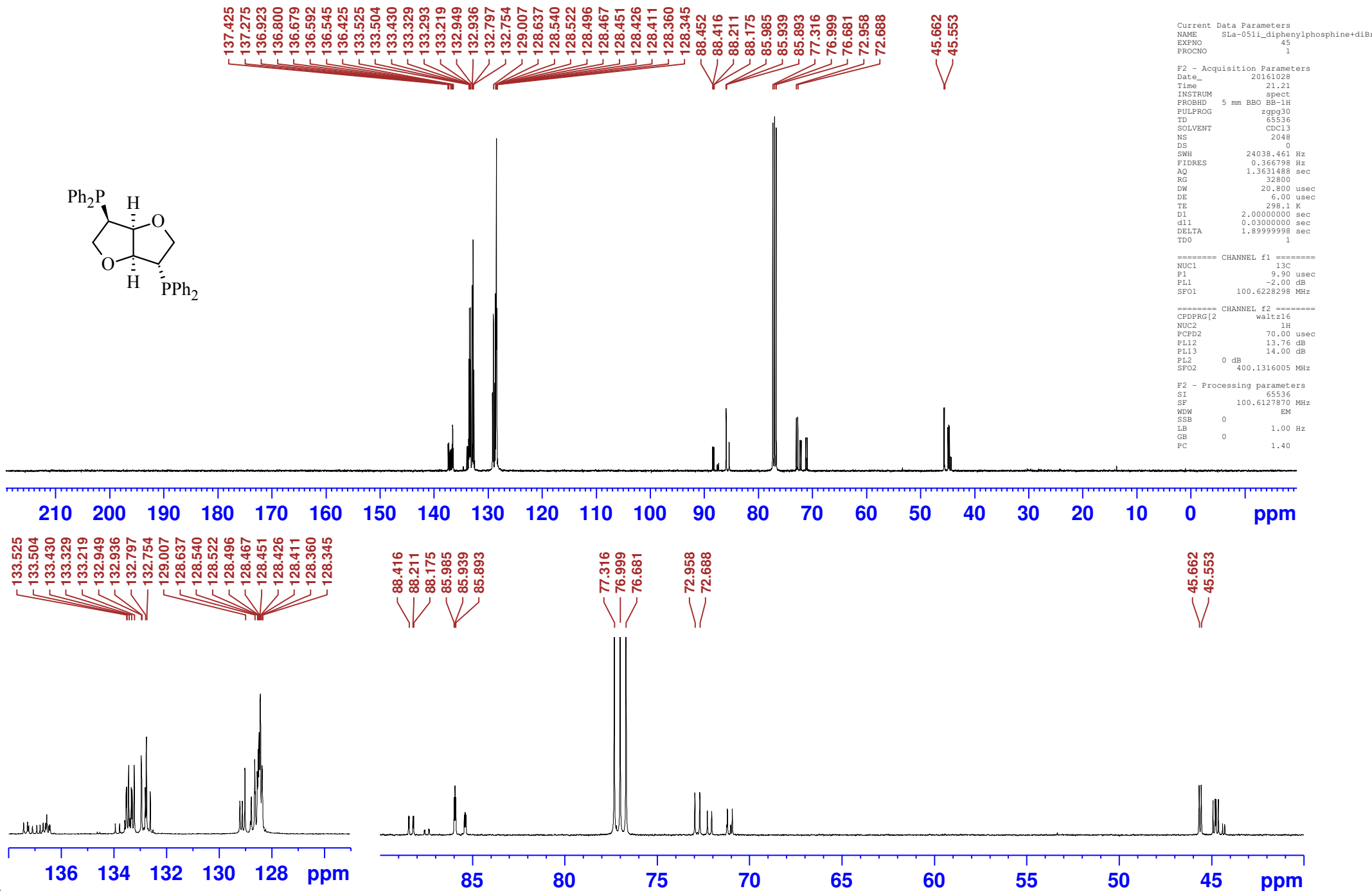
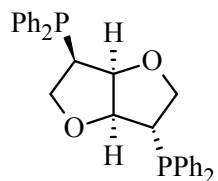
9 Lisad

| | |
|--|----|
| Lisa 1. Ühendi 3 ^1H TMR spekter | 48 |
| Lisa 2. Ühendi 3 ^{13}C TMR spekter | 49 |
| Lisa 3. Ühendi 3 ^{31}P TMR spekter | 50 |
| Lisa 4. Ühendi 5 ^1H TMR spekter | 51 |
| Lisa 5. Ühendi 5 ^{13}C TMR spekter | 52 |
| Lisa 6. Ühendi 6 ^1H TMR spekter | 53 |
| Lisa 7. Ühendi 6 ^{13}C TMR spekter | 54 |
| Lisa 8. Ühendi 7 ^1H TMR spekter | 55 |
| Lisa 9. Ühendi 7 ^{13}C TMR spekter | 56 |
| Lisa 10. Ühendi 14 ^1H TMR spekter | 57 |
| Lisa 11. Ühendi 14 ^{13}C TMR spekter | 58 |
| Lisa 12. Ühendi 14 ^{31}P TMR spekter | 59 |
| Lisa 13. Ühendi 15 ^1H TMR spekter | 60 |
| Lisa 14. Ühendi 15 ^{13}C TMR spekter | 61 |
| Lisa 15. Ühendi 15 ^{31}P TMR spekter | 62 |
| Lisa 16. Ühendi 16 ^1H TMR spekter | 63 |
| Lisa 17. Ühendi 16 ^{13}C TMR spekter | 64 |
| Lisa 18. Ühendi 16 ^{31}P TMR spekter | 65 |
| Lisa 19. Ühendi 19 ^1H TMR spekter | 66 |
| Lisa 20. Ühendi 19 ^{13}C TMR spekter | 67 |
| Lisa 20. Ühendi 21 ^1H TMR spekter | 68 |
| Lisa 21. Ühendi 21 ^{13}C TMR spekter | 69 |
| Lisa 21. Ratseemilise ühendi 21 HPLC kromatogramm 1 | 70 |
| Lisa 22. Ratseemilise ühendi 21 HPLC kromatogramm 2 | 71 |
| Lisa 23. Ligandi 3 asümmeetrilise vesinikülekande taandamise reaktsiooni HPLC kromatogramm-1 | 72 |
| Lisa 24. Ligandi 5 asümmeetrilise vesinikülekande taandamise reaktsiooni HPLC kromatogramm-1 | 73 |
| Lisa 24. Ratseemilise ühendi 19 HPLC kromatogramm 1 | 74 |
| Lisa 25. Ligandi 3 katalüüsitud AAA HPLC kromatogramm 1 | 75 |

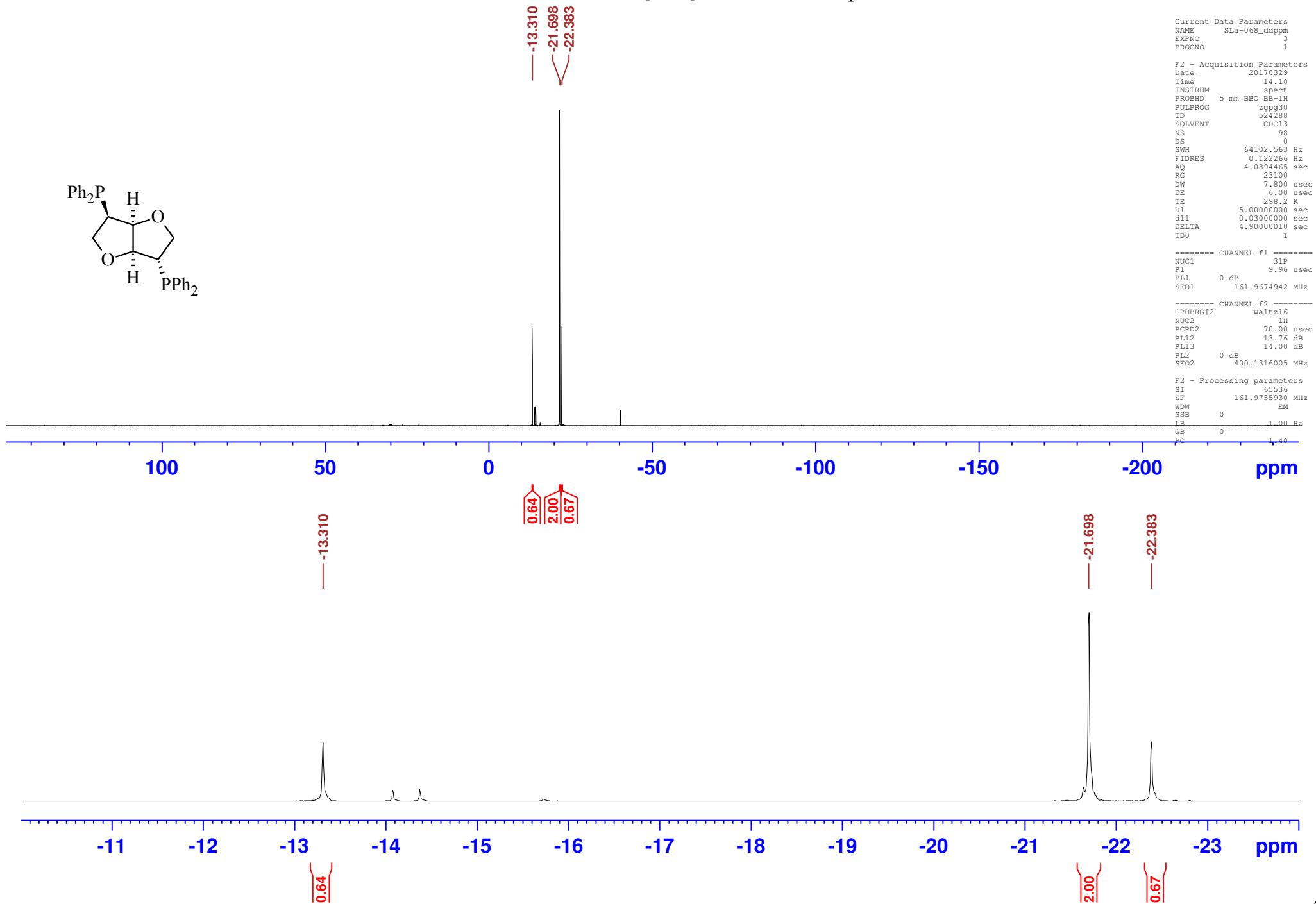
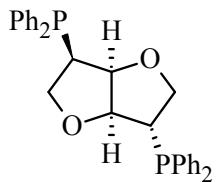
Lisa 1. Übedi 3. 1H-TMR-spekter



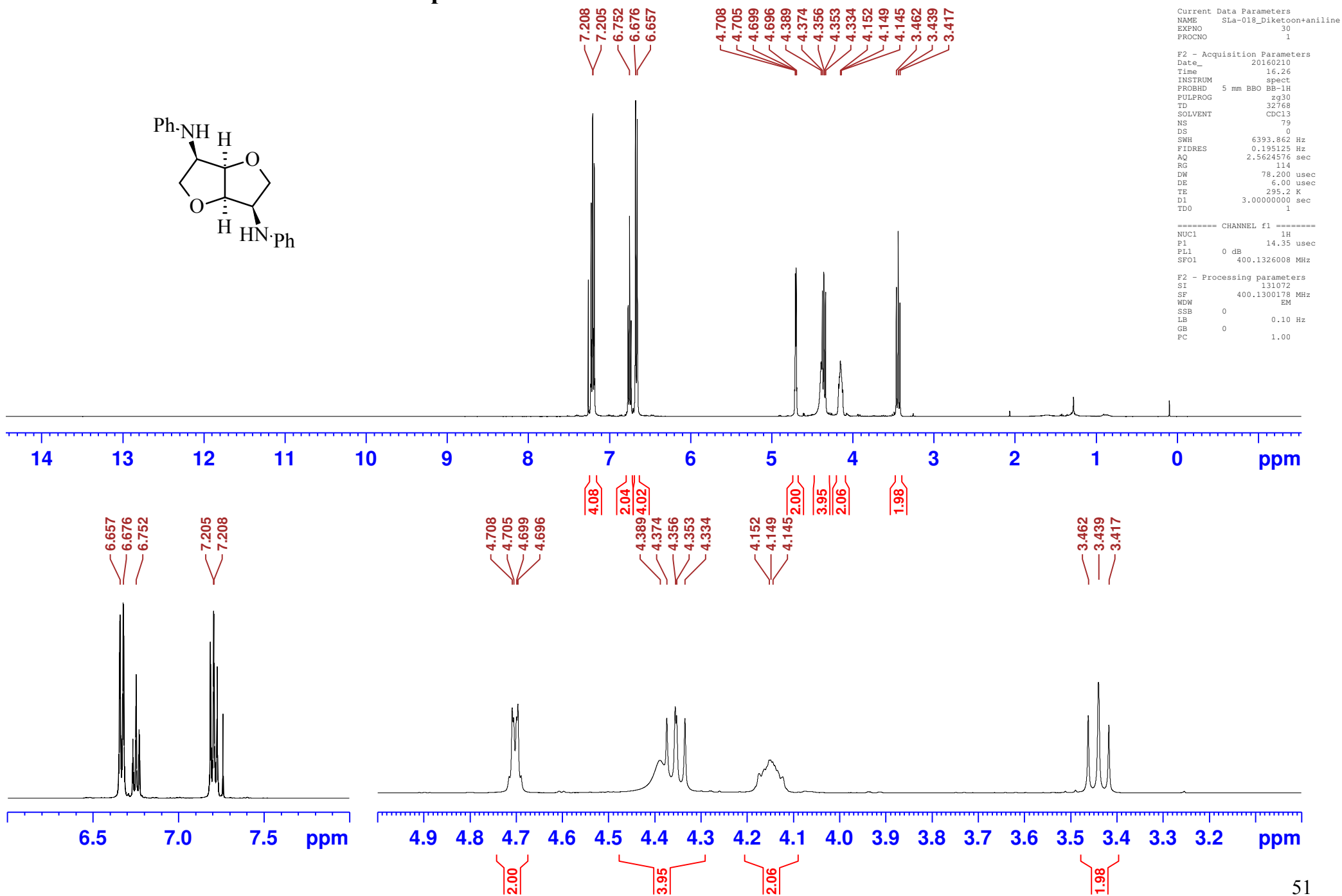
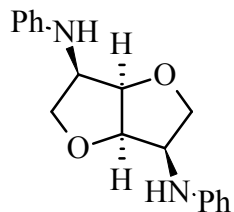
Lisa 2. Ühendi 3. ¹³C TMR spekter (1R,4R,5R,8R)-4,8-bis(difenüüfosfiino)-2,6-dioksabitsuklo[3.3.0]oktaani ¹³C TMR spekter



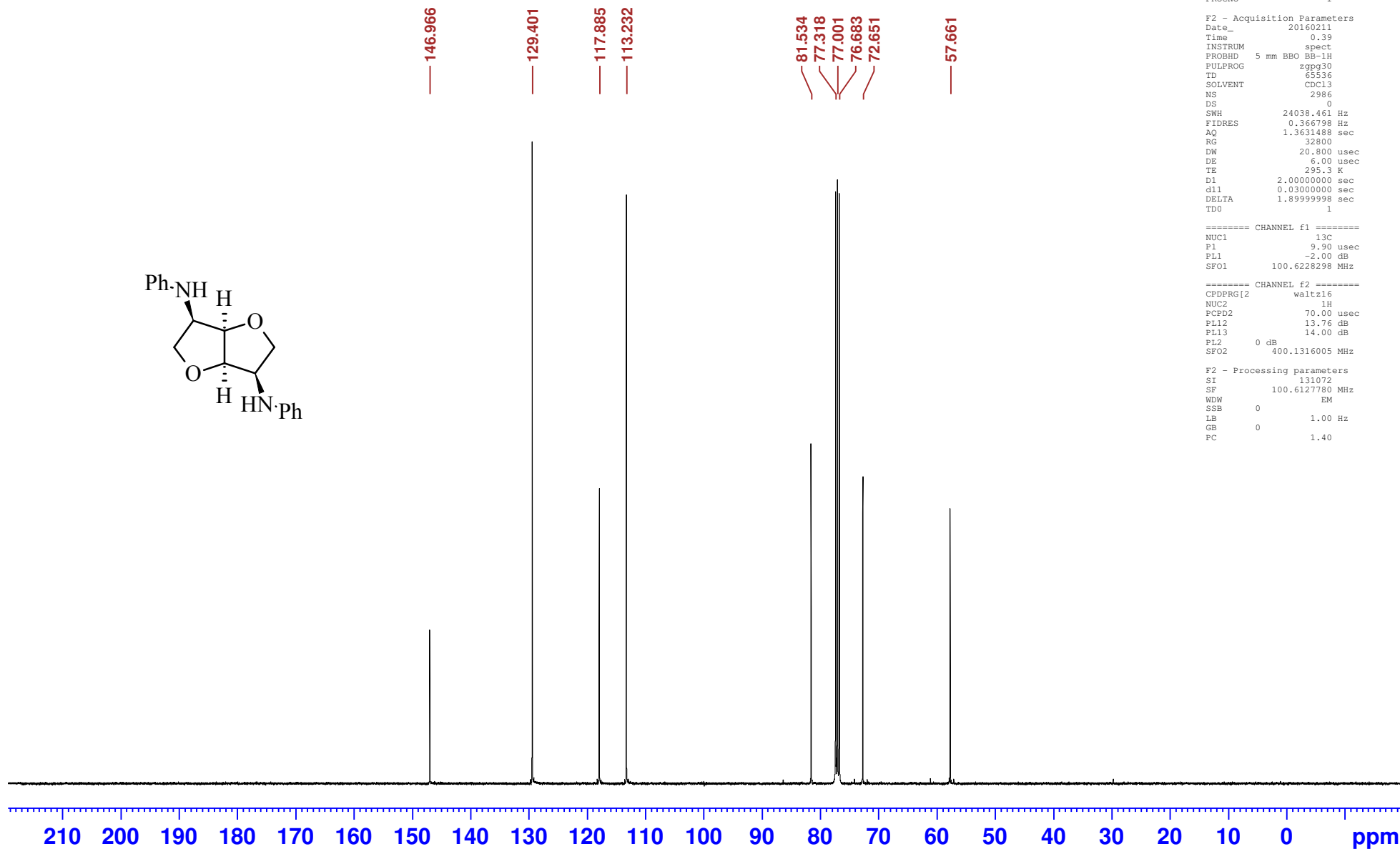
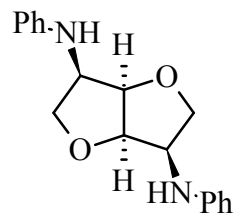
Lisa 3. Ühend 3 ^{31}P TMR spekter



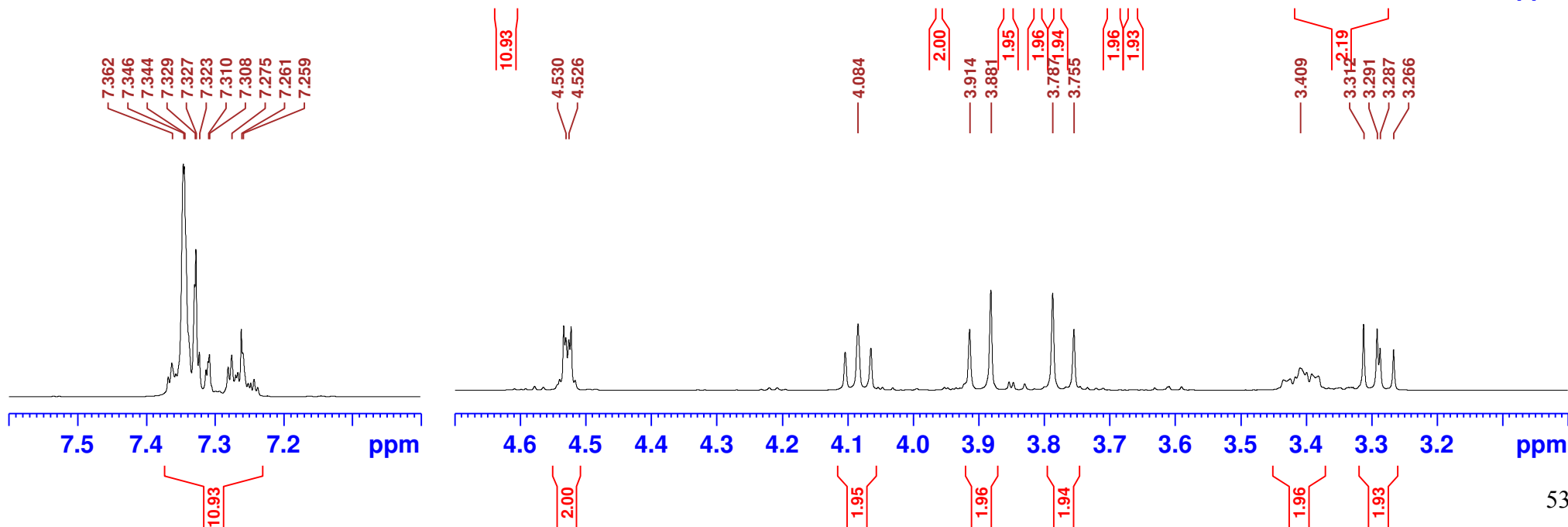
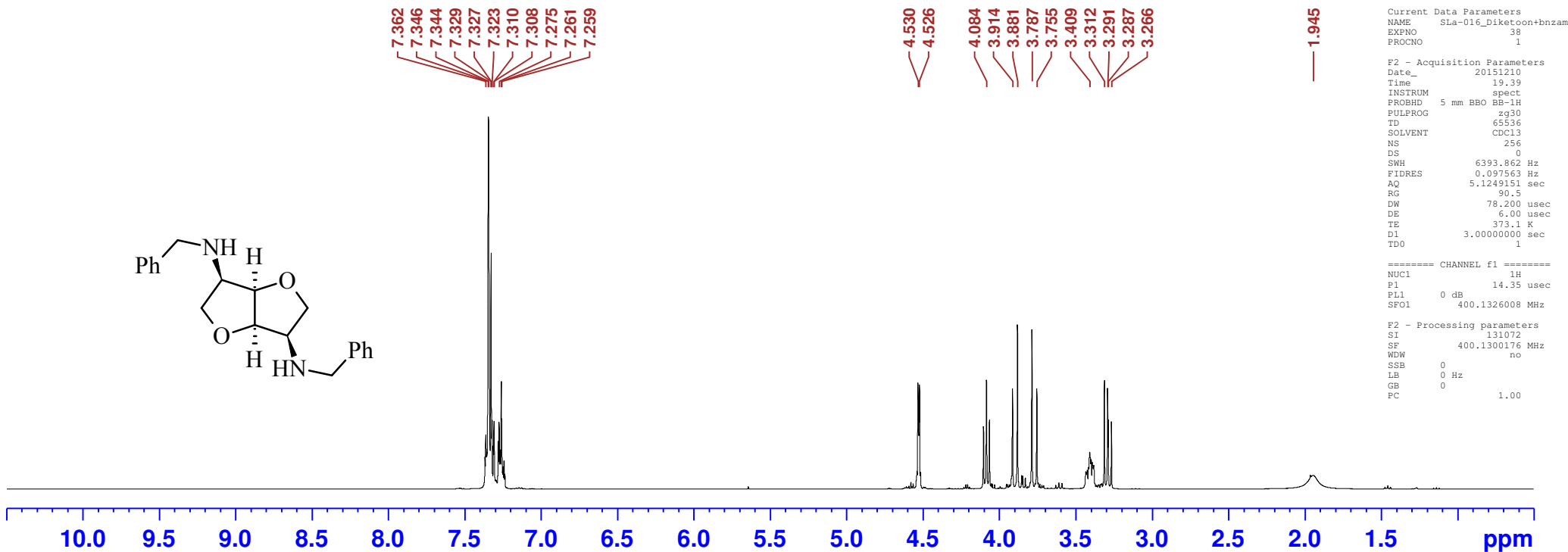
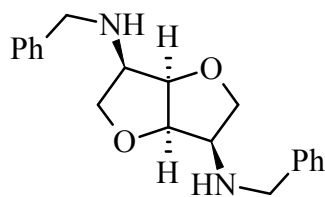
Lisa 4. Ühend 8 ¹H TMR spekter



Lisa 5. Ühend 8 ¹³C TMR spekter

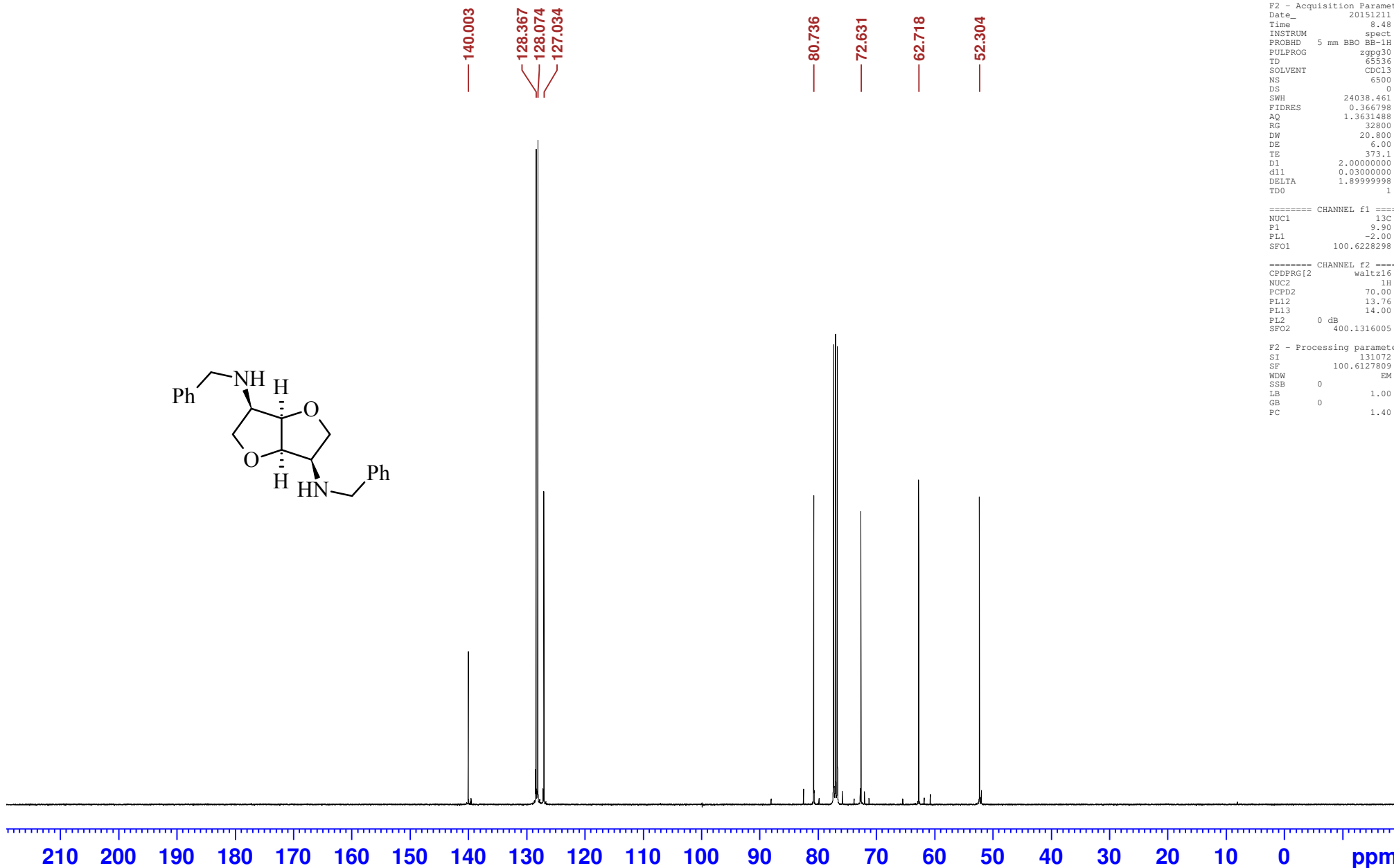
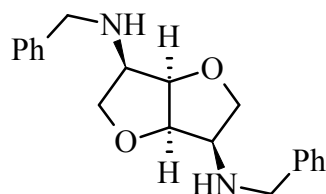


Lisa 6. Ühendi 9 ^1H TMR spekter
 (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis(bensüülamino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani ^1H TMR spekter



Lisa 7. Ühendi 9 ¹³C TMR spekter

(1R,4R,5R,8R)-4,8-bis(benüstüramino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani ¹³C TMR spekter



Current Data Parameters
NAME SLA-016_Diketon+bnzam
EXPNO 42
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20151211
Time 8.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 6500
DS 0
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 32800
DW 20.800 usec
DE 6.00 usec
TE 373.1 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

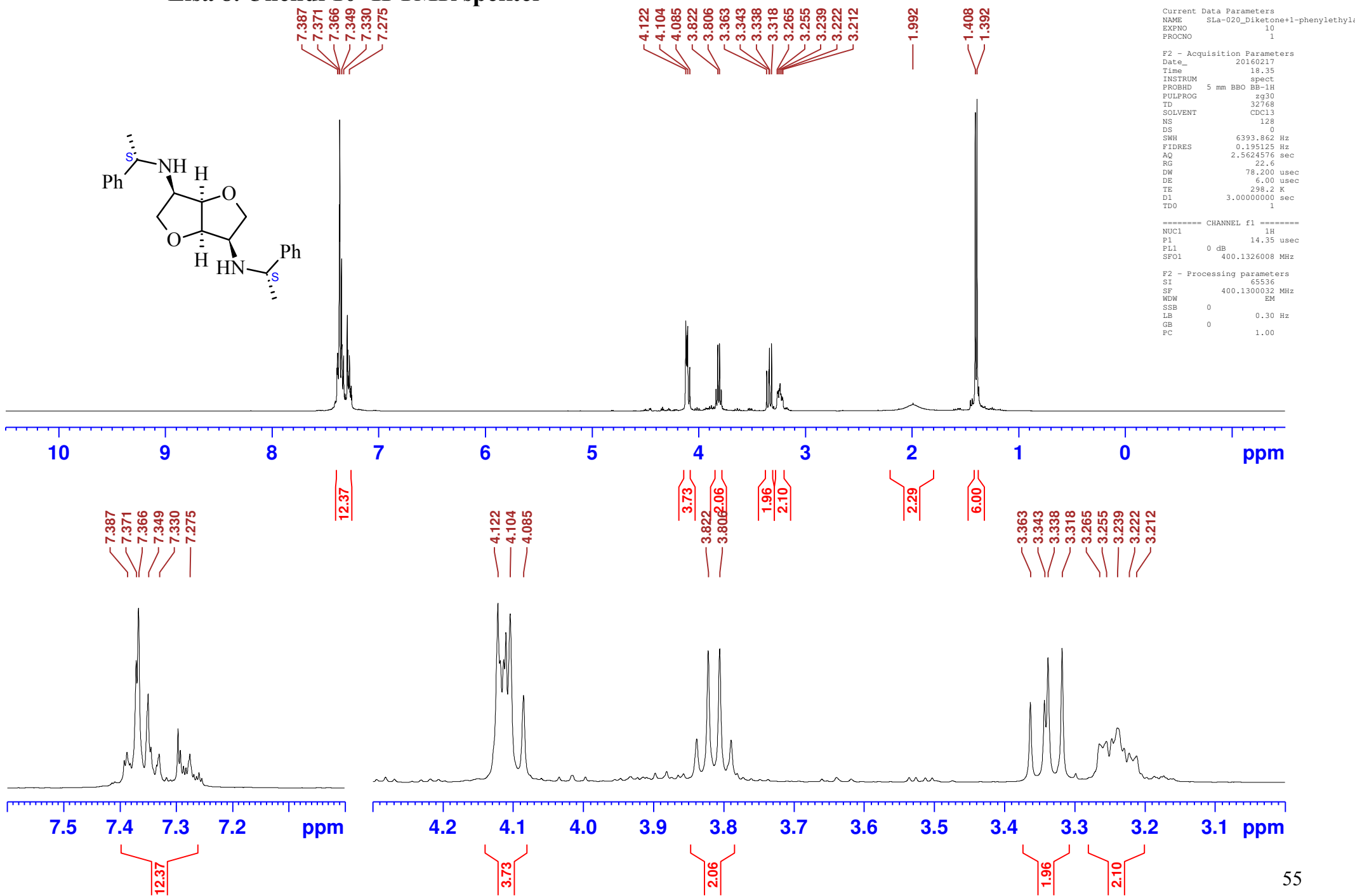
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.90 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 70.00 usec
PL12 13.76 dB
PL13 14.00 dB
PL2 0 dB
SFO2 400.1316005 MHz

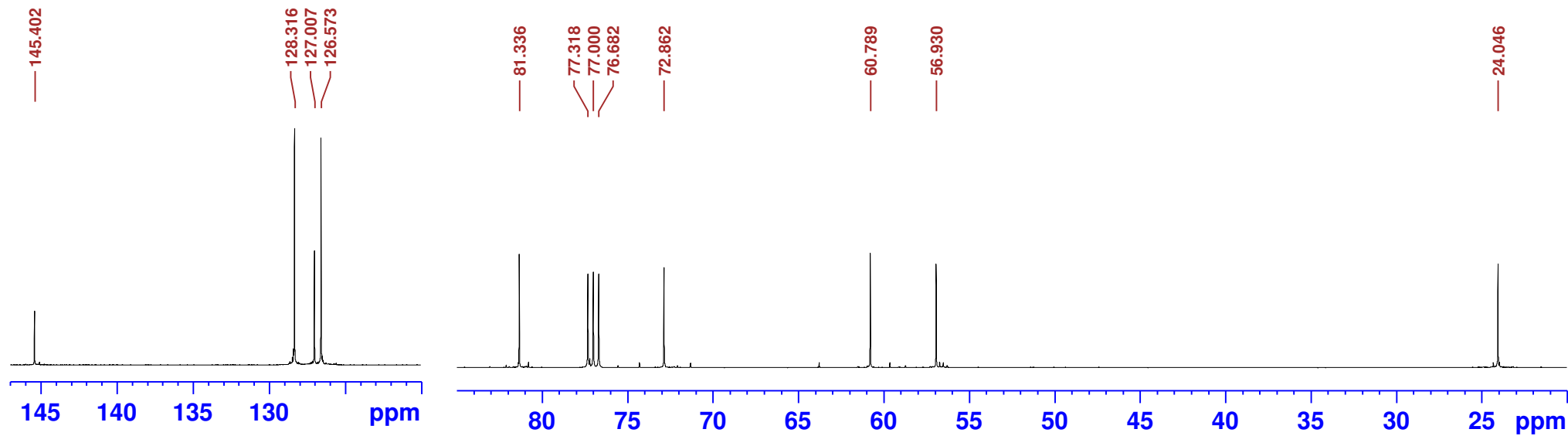
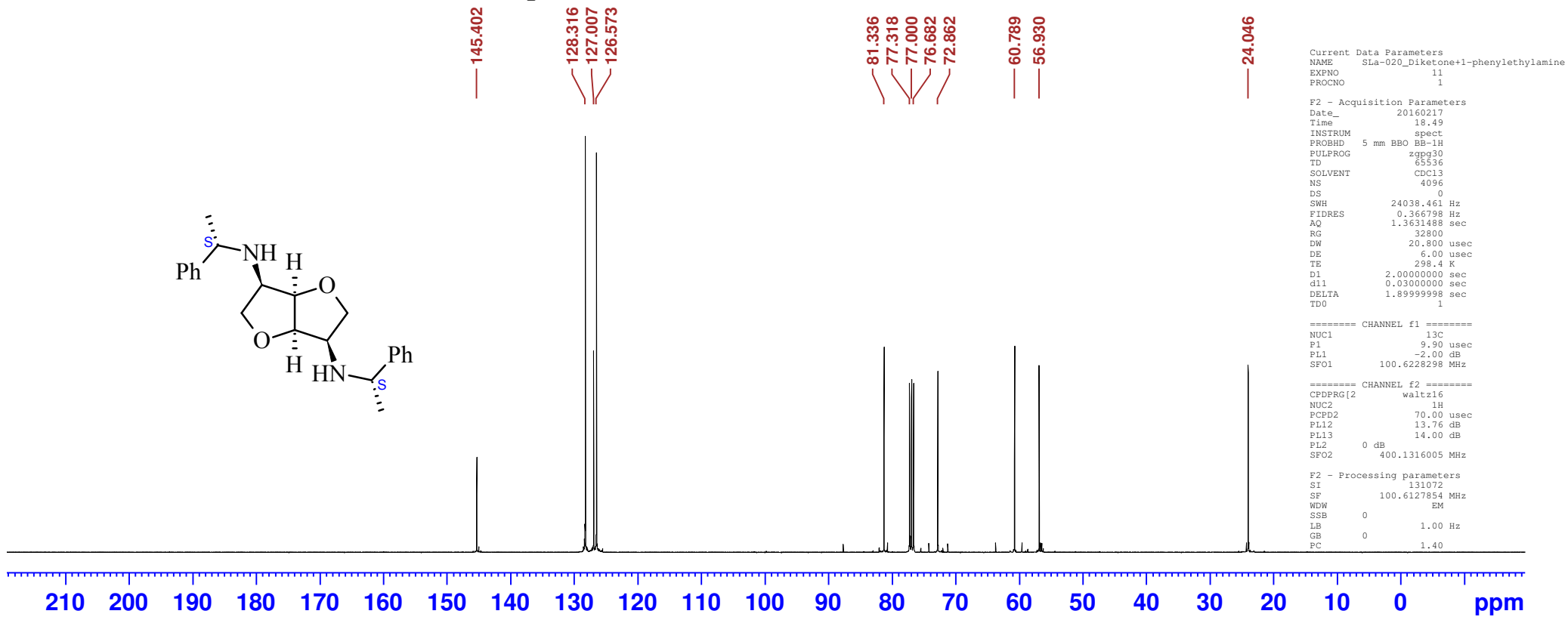
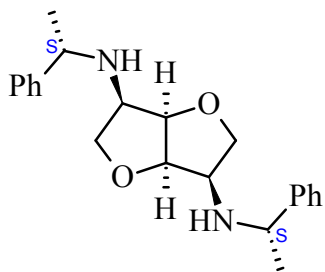
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 100.6127809 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

(1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-bis((1*S*)-fenüületülamino)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani ¹H TMR spekter

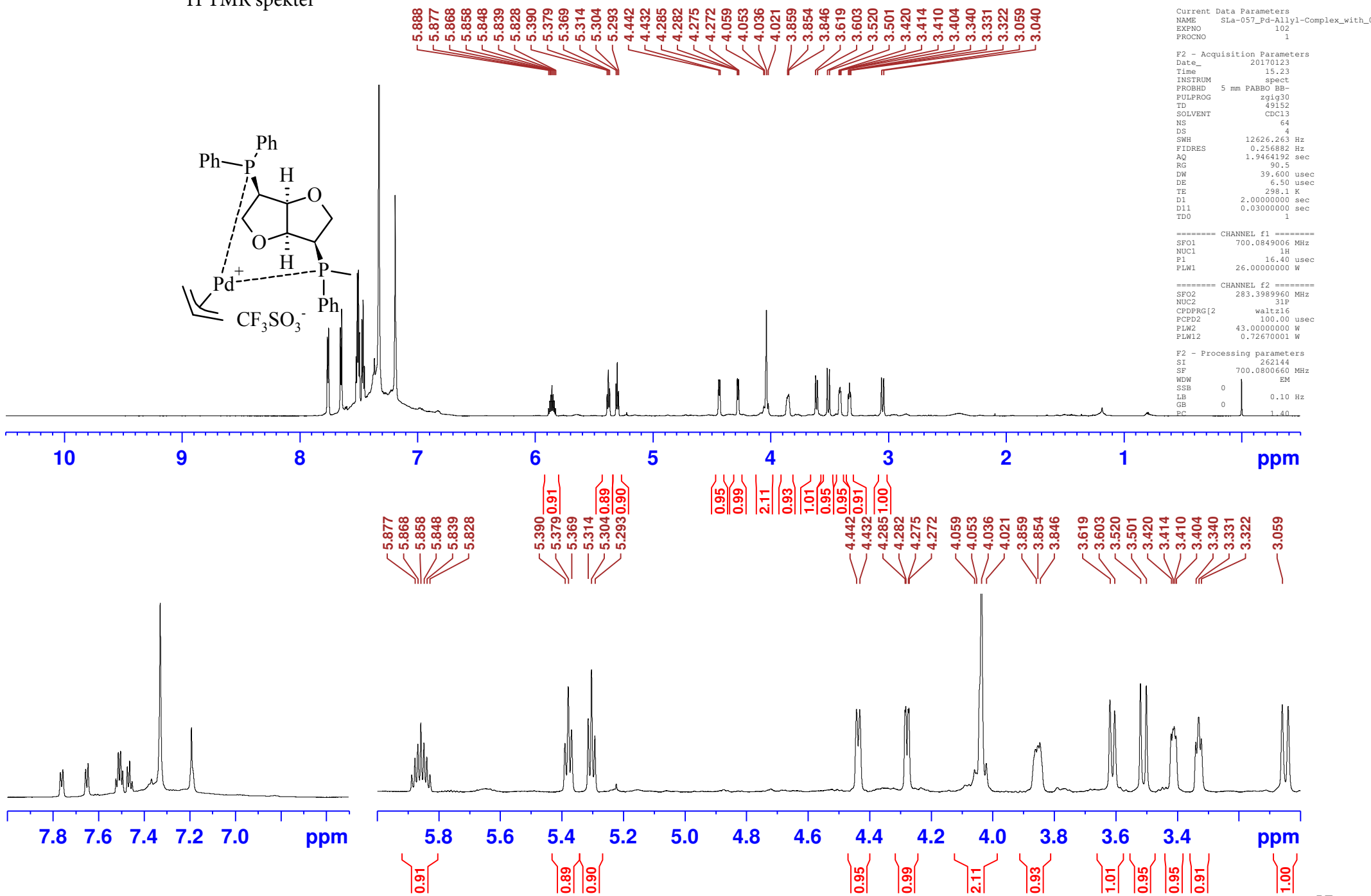
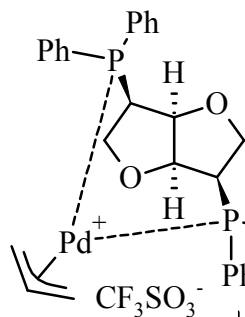
Lisa 8. Ühendi 10 ¹H TMR spekter



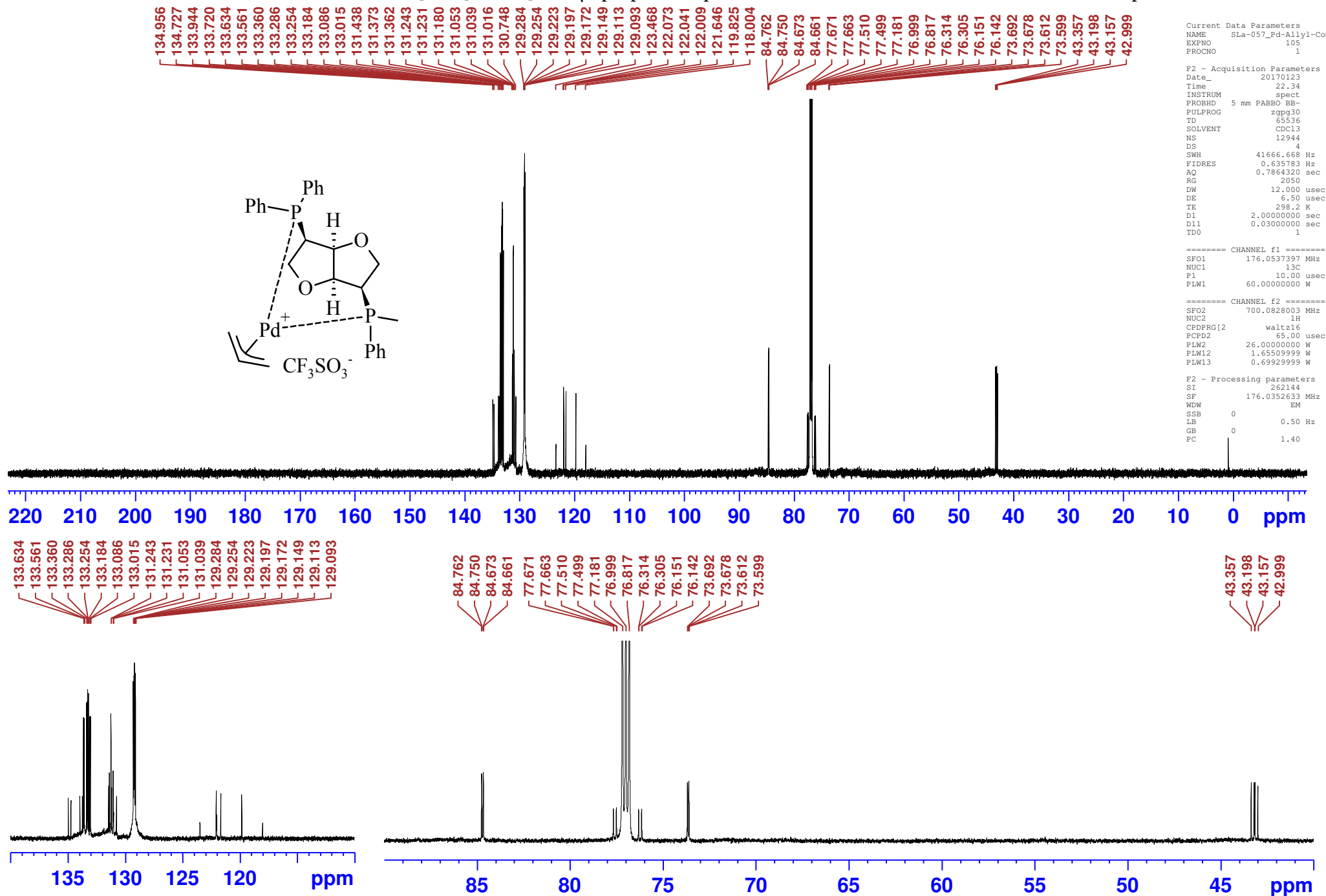
Lisa 9. Ühend 10. C-13 NMR spekter



Lisa 10. Ühend 17 ¹H TMR spekter

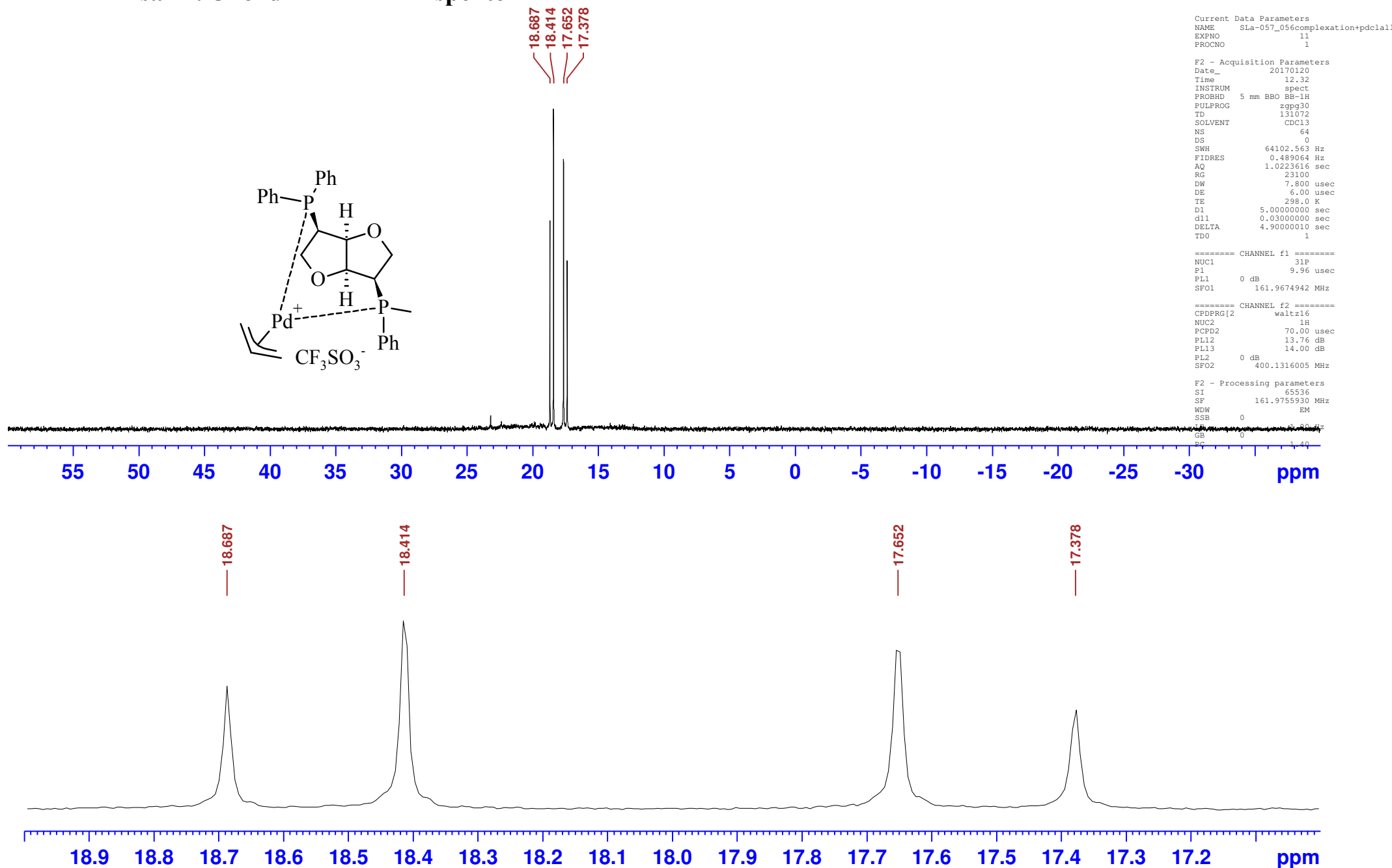


Lisa 11. Ühendi 17 ^{13}C TMR spekter
 ((1R,4R,5R,8R)-4,8-Bis(difenuül)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan](1,3-η³-propenüül)-palladium(II) trifluorometaansulfonaadi ^{13}C TMR spekter

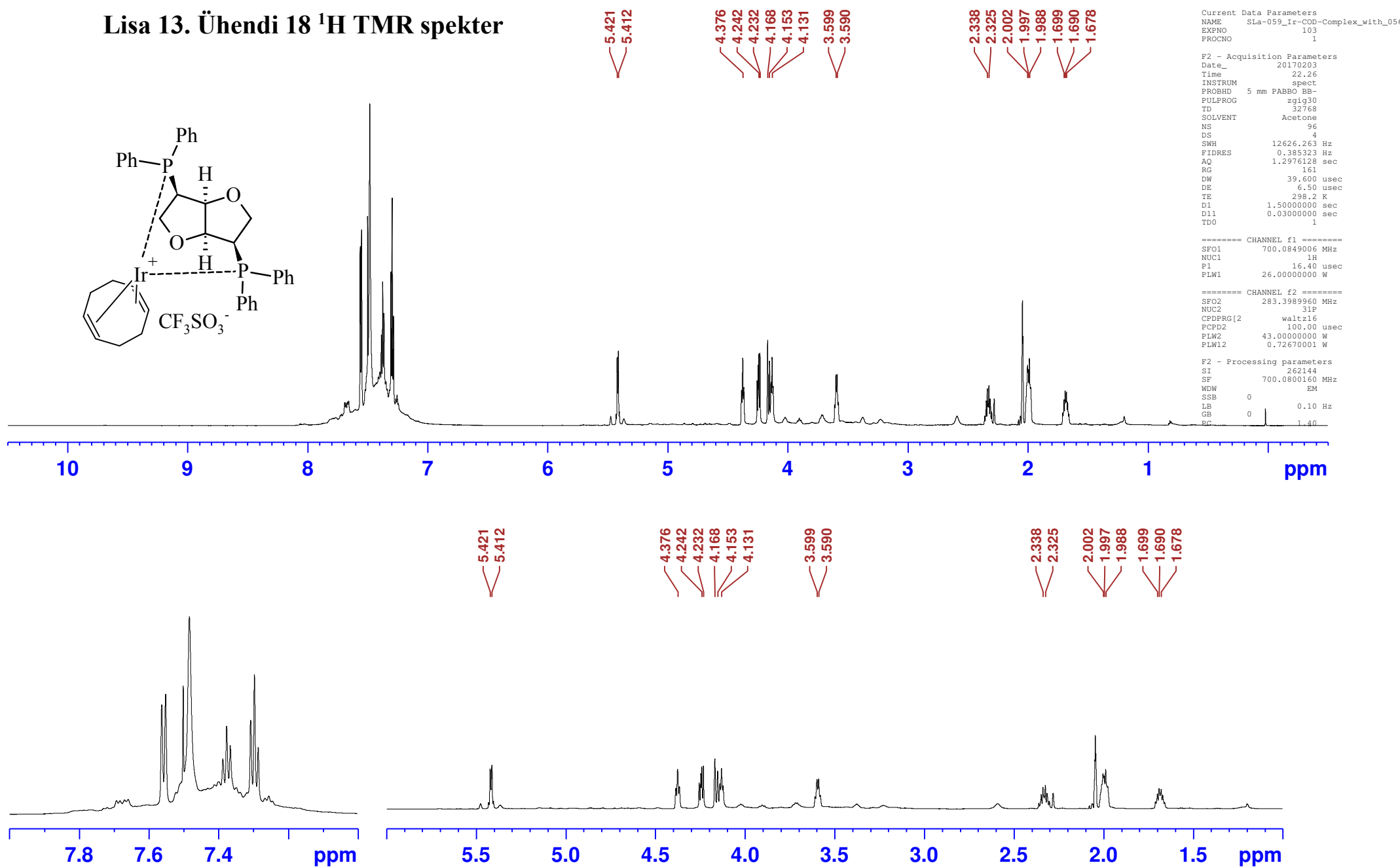


[(1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-Bis(difenüül)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan](1,3-η³-propenüül)-palladium(II) trifluorometaansulfonaat ³¹P TMR spekter

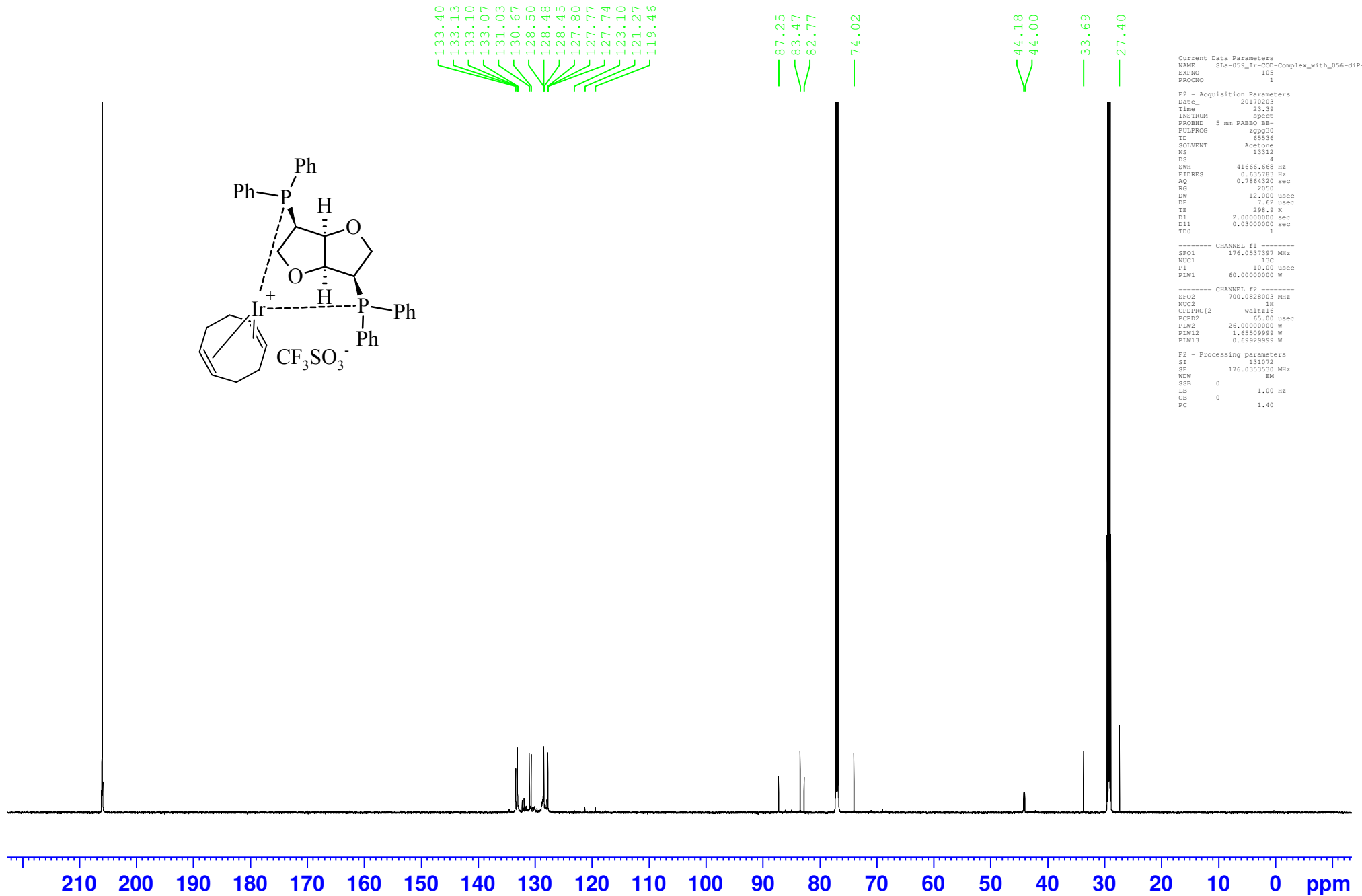
Lisa 12. Ühendi 17 ³¹P TMR spekter



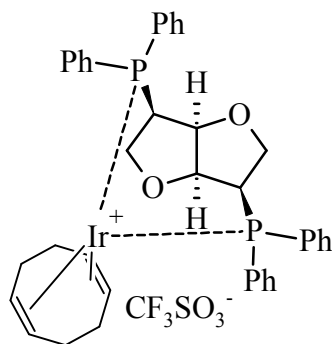
Lisa 13. Ühendi 18 ¹H TMR spekter



Lisa 14. Ühendi 18 ¹³C TMR spekter



Lisa 15. Ühendi ^{18}P TMR spekter



```

Current Data Parameters
NAME      SLA-059_Ir-COD-Complex_with_056-dip-ligand_700MHz_15
EXPNO     104
PROCNO    1

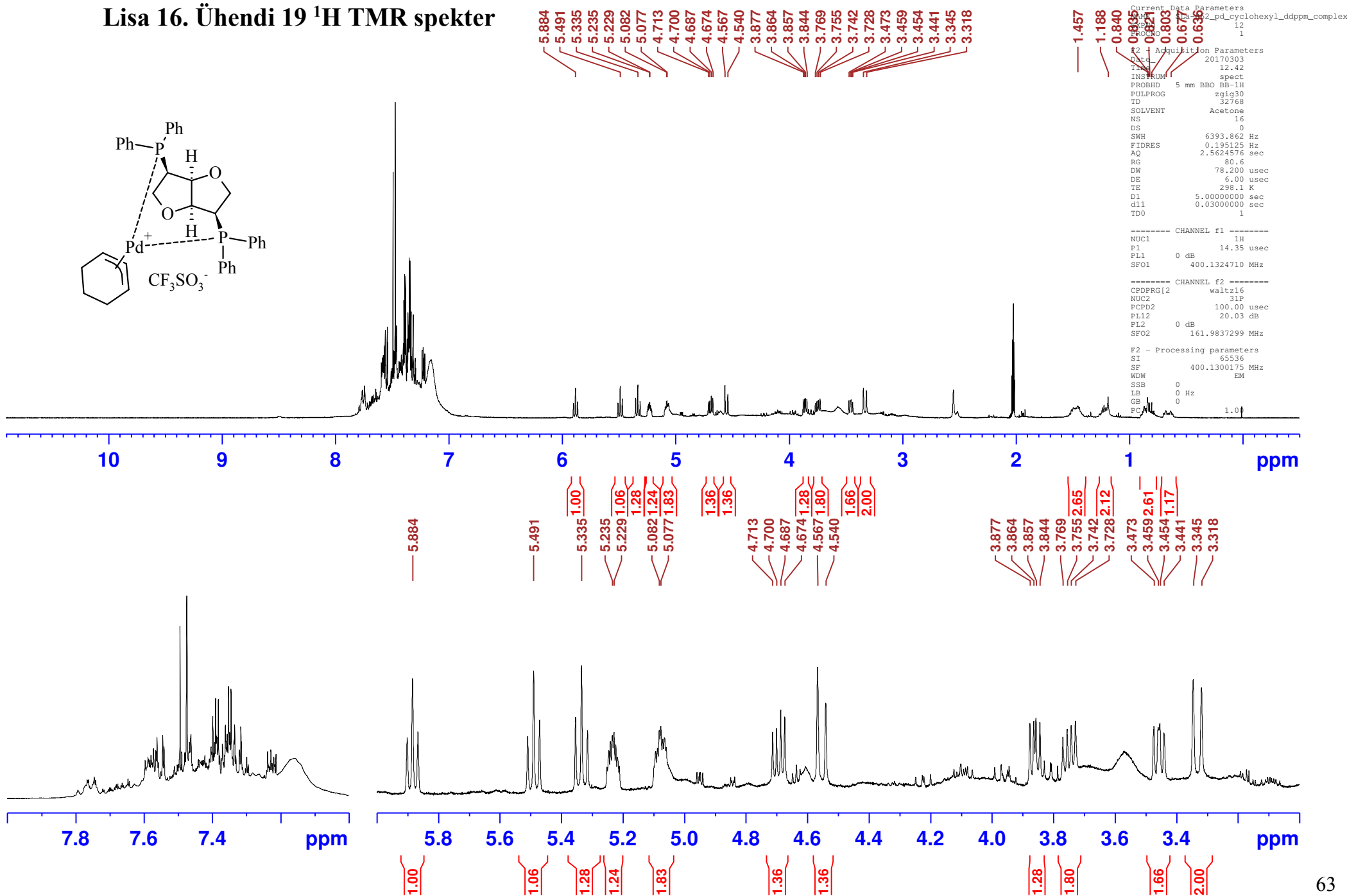
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20170203
Time      22.31
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD        65536
SOLVENT   Acetone
NS        1600
DS        4
SWH        31250.000 Hz
FIDRES     0.476837 Hz
AQ         1.0485760 sec
RG         2050
DM         16.000 usec
DE         8.00 usec
TE         298.4 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      283.3997045 MHz
NUC1      31P
P1         13.12 usec
PLW1      43.00000000 W

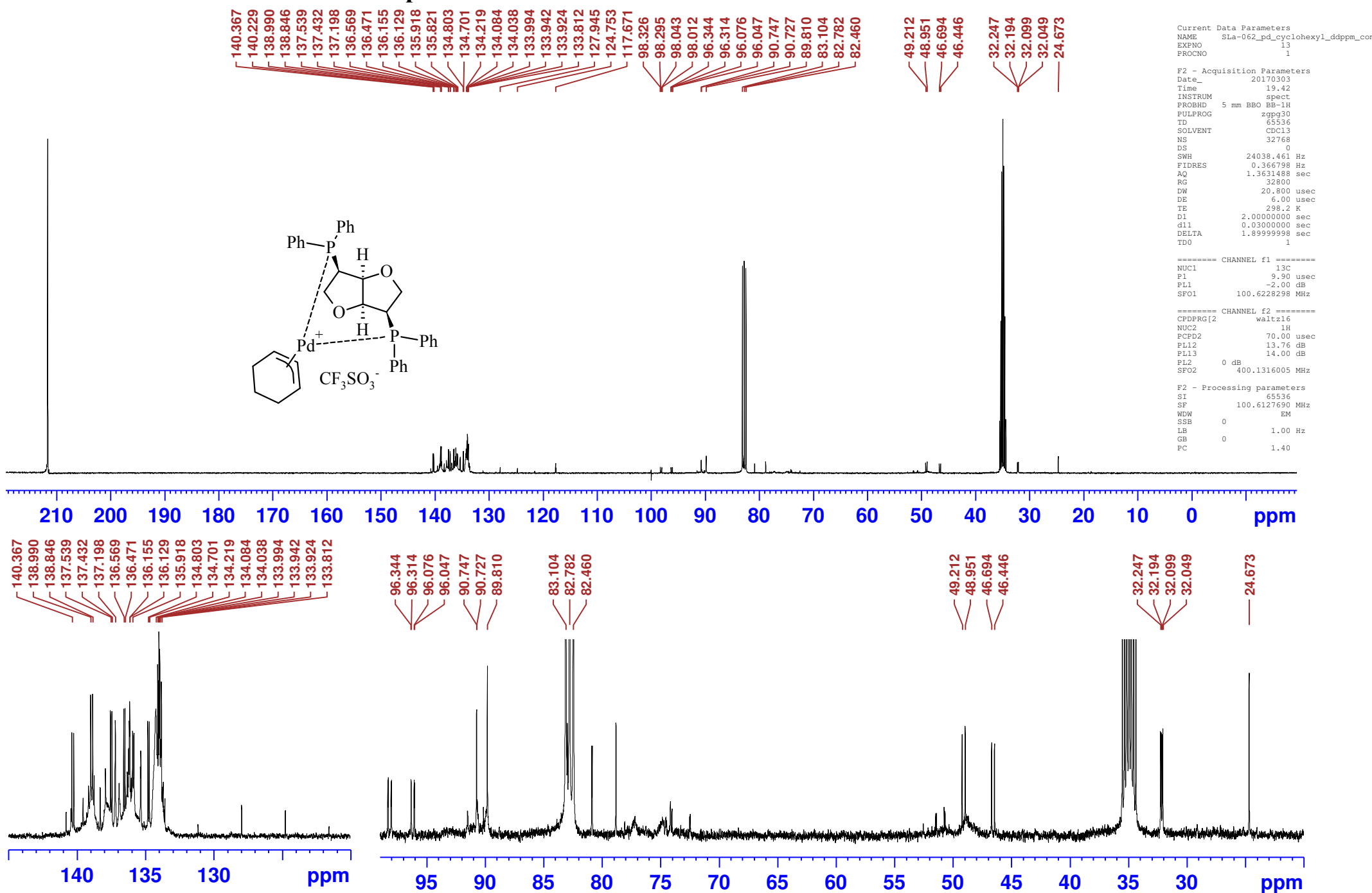
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      700.0828003 MHz
NUC2      1H
CPDPRG2   waltz16
PCPD2     65.00 usec
PLW2      26.00000000 W
PLW12     1.65509999 W
PLW13     0.69929999 W

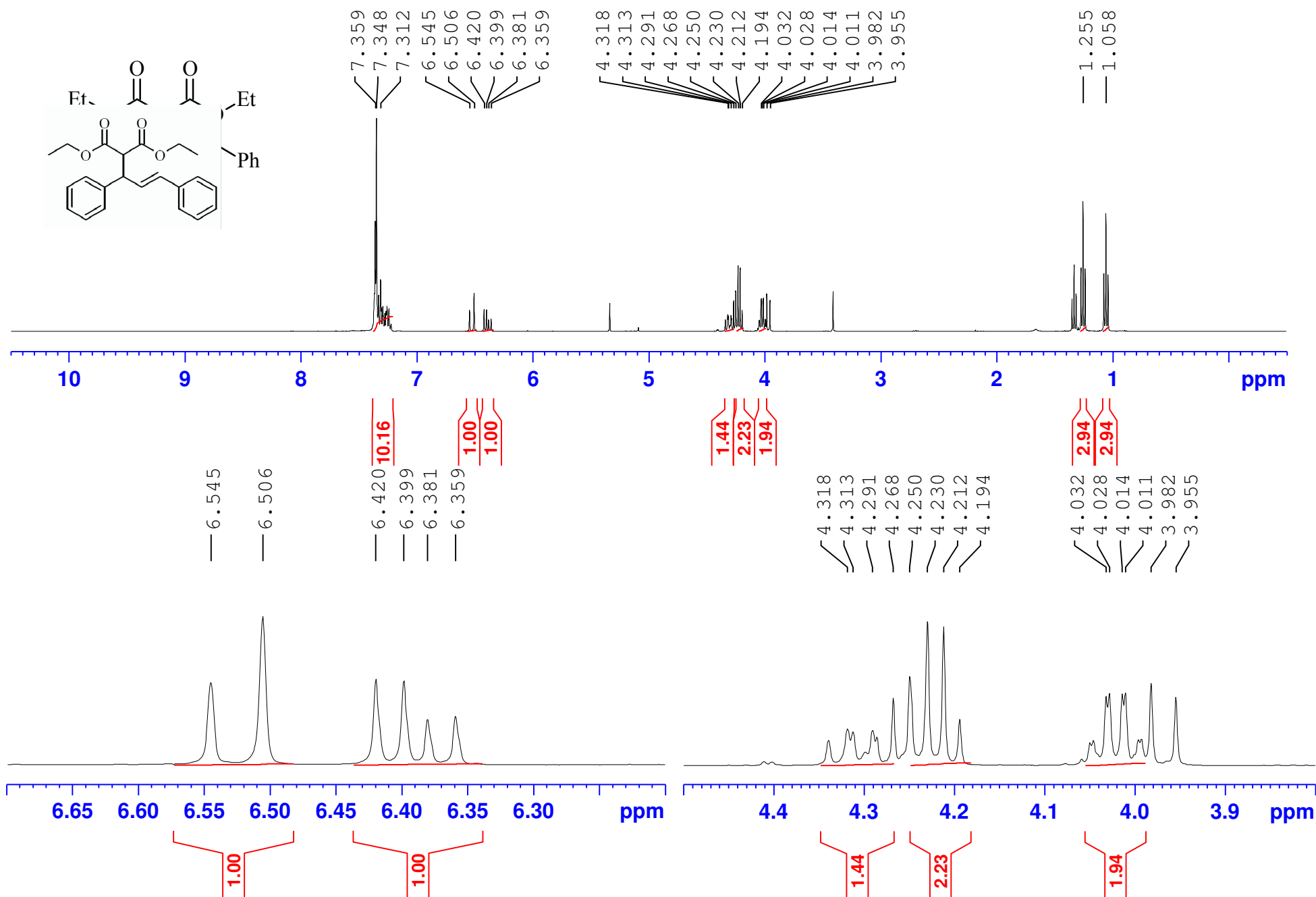
F2 - Processing parameters
SI         131072
SF         283.3975790 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

Lisa 16. Ühendi 19 ¹H TMR spekter



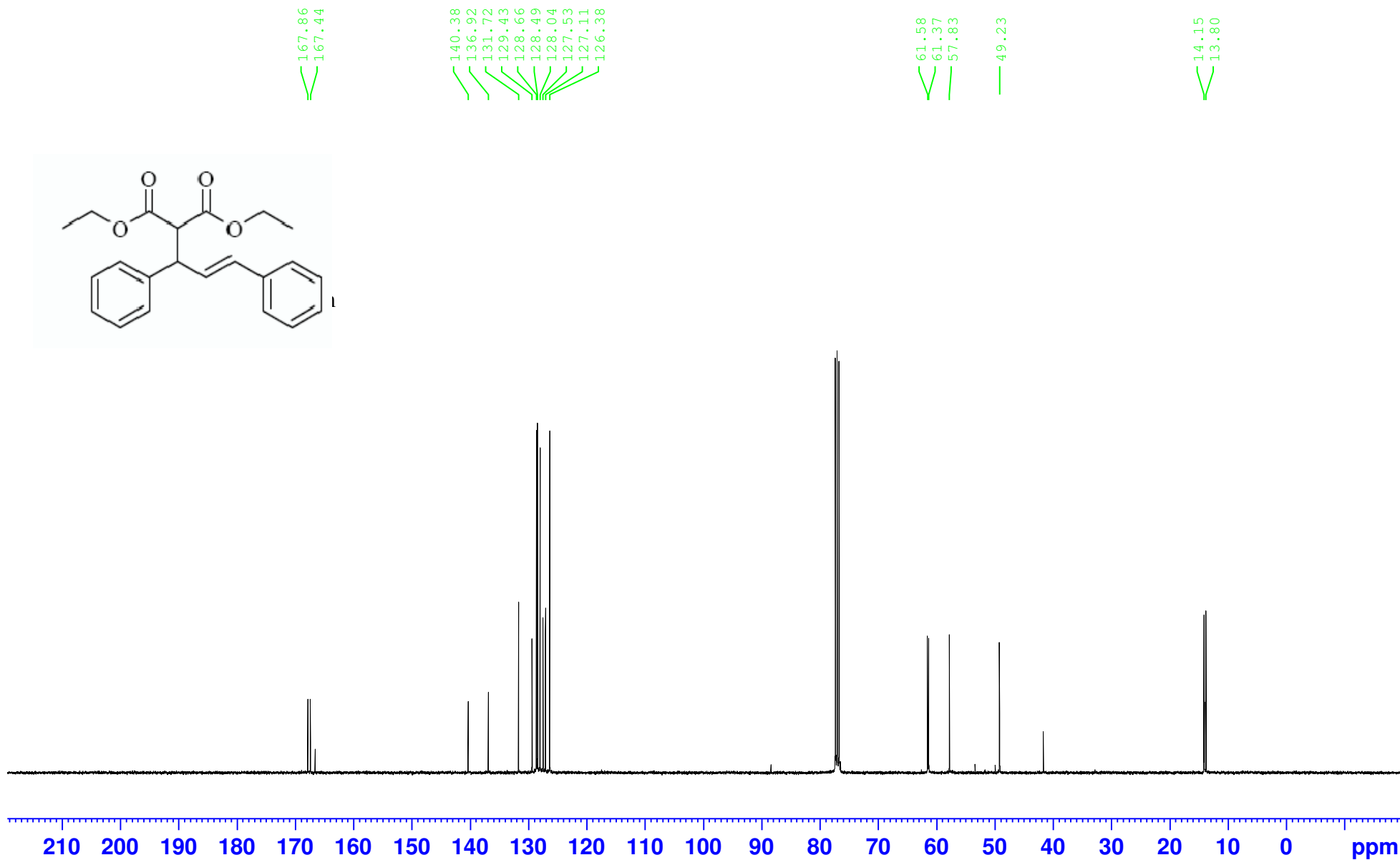
[(1R,4R,5R,8R)-4-[[bis(difenüül)C(6-metoksüül)süül[3.3.0]oktaan](1,3-η3-tsükloheksüül)-palladium(II) trifluorometaansulfonaat ¹³C TMR spekter





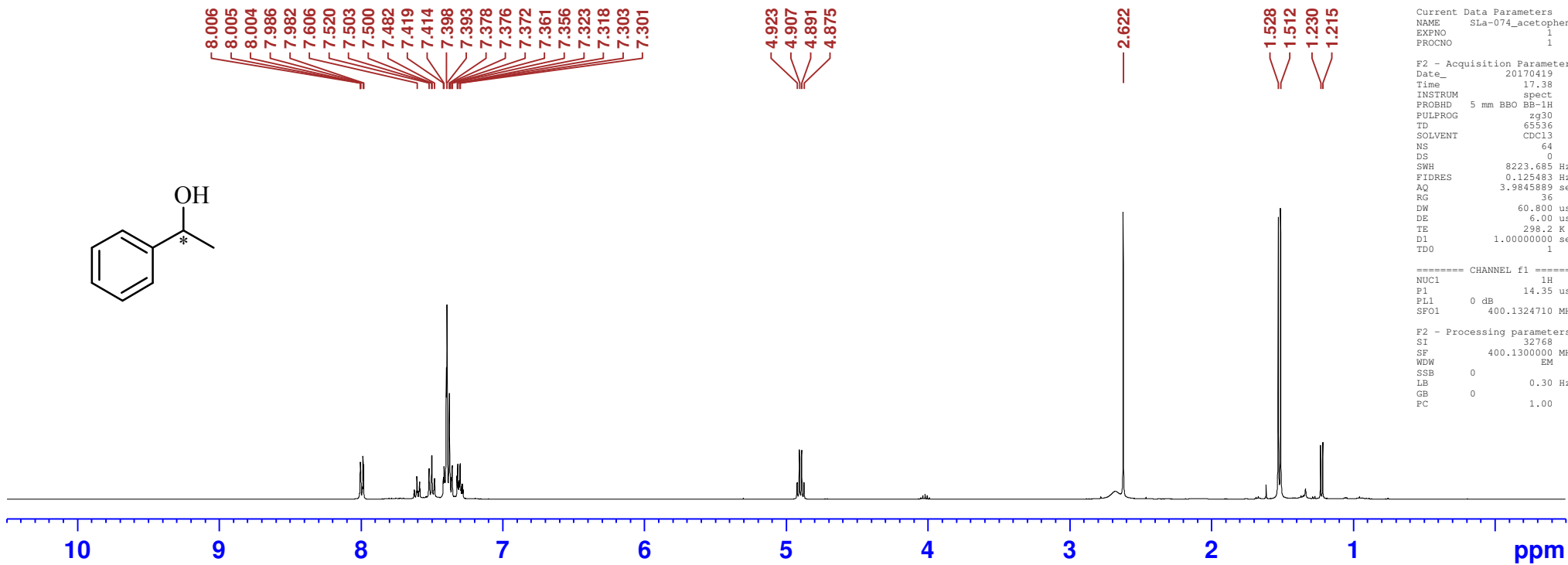
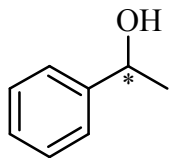
Dietüül-2-[(E)-1,3-difenüül-2-propenüül]malonaadi $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter 400 MHz

Lisa 20. Ühendi 22 ^{13}C TMR spekter



1-fenüületanol $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -TMR spekter

Lisa 20. Ühend 24 ^1H TMR spekter

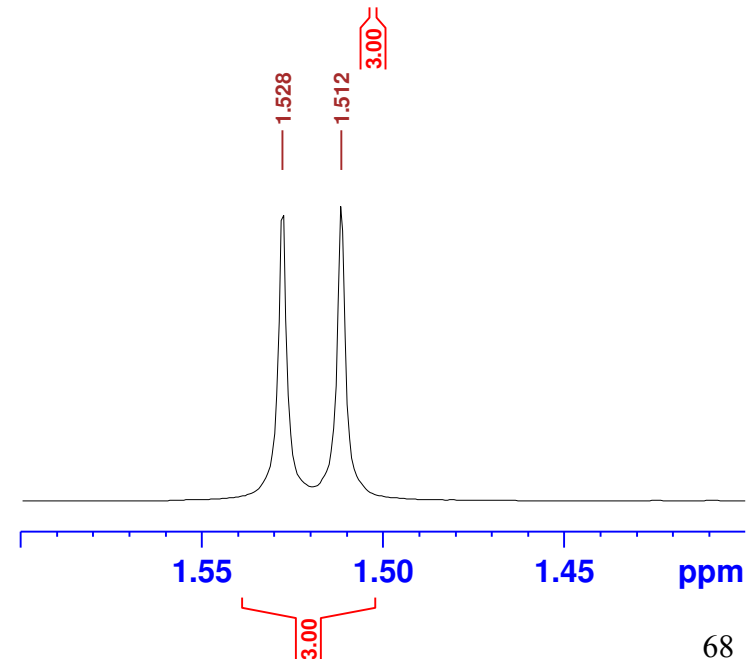
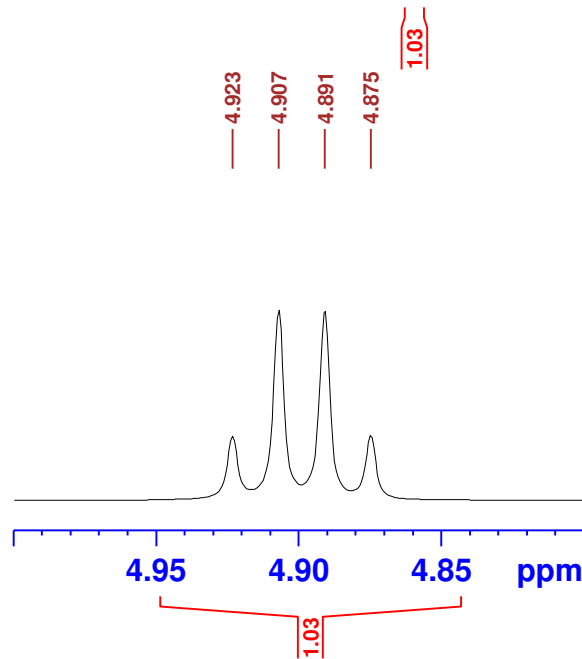
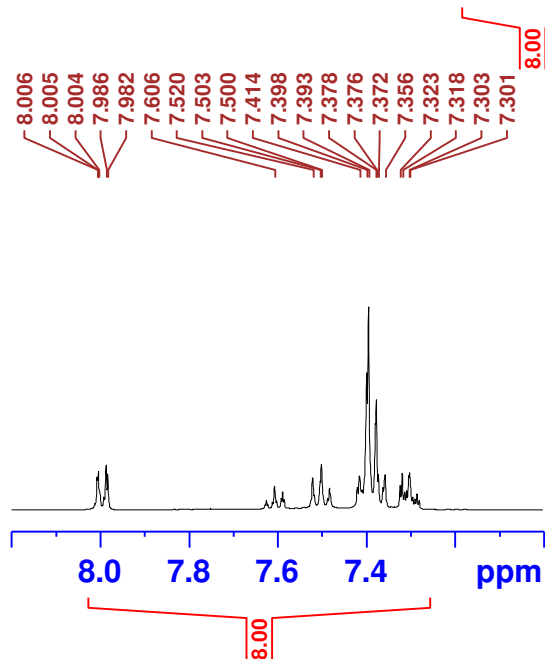


Current Data Parameters
NAME SLA-074_acetophenone_red_ddppm
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170419
Time 17.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl_3
NS 64
DS 0
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9845889 sec
RG 36
DW 60.800 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

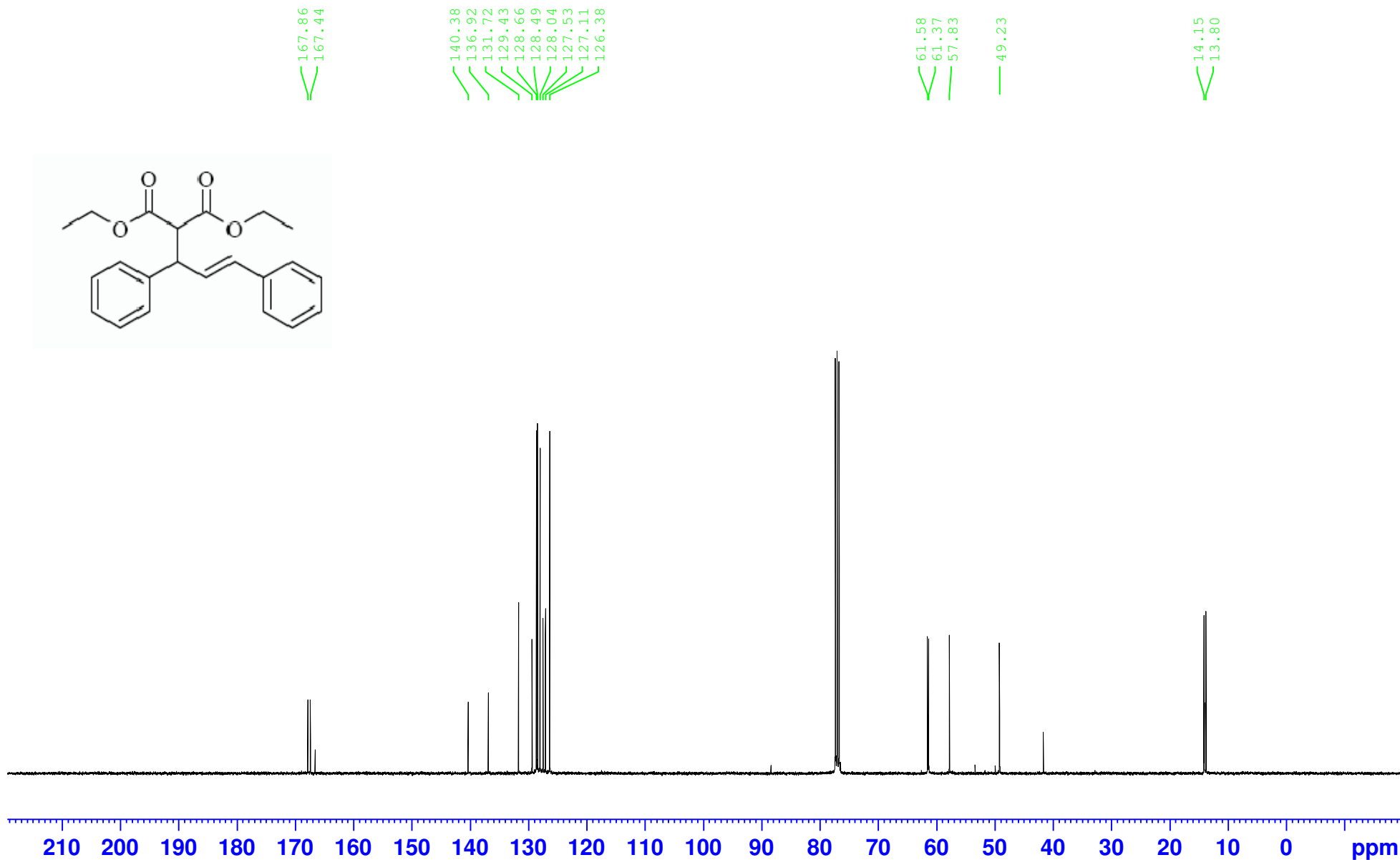
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 14.35 usec
PL1 0 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



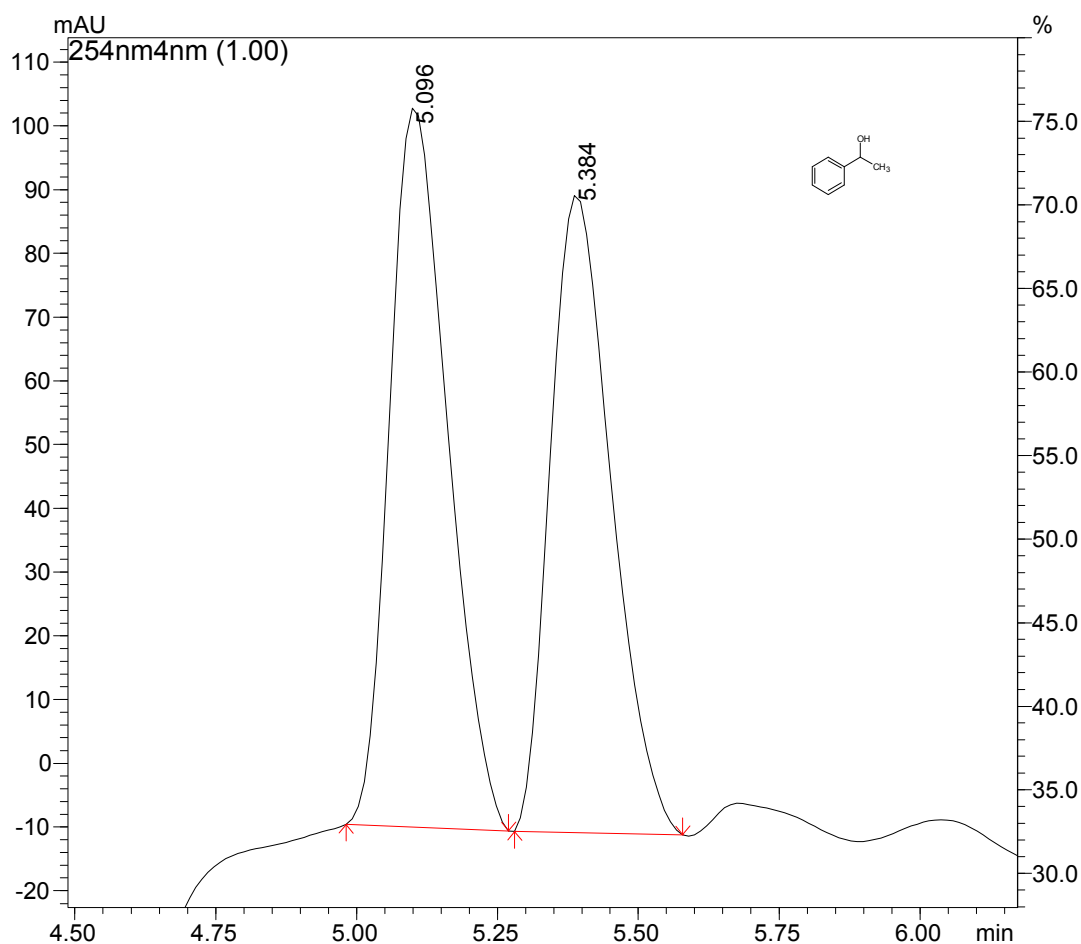
Dietüül-2-[(E)-1,3-difenüül-2-propenüül]malonaadi $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ TMR spekter 400 MHz

Lisa 21. Ühendi 24 ^{13}C TMR spekter



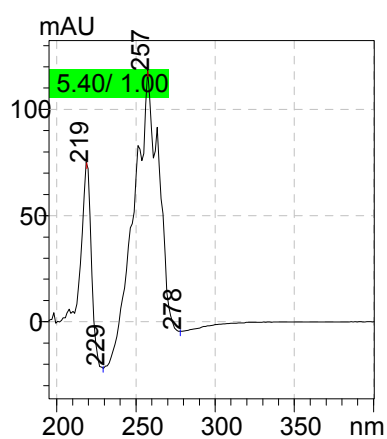
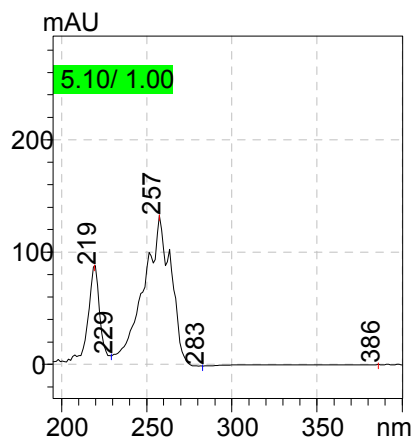
Lisa 21. Ratseemilise ühendi 24 HPLC kromatogramm 1

1-fenüületanool ratsemaadi HPLC (eluent 10% i-PrOH heksaaniga)



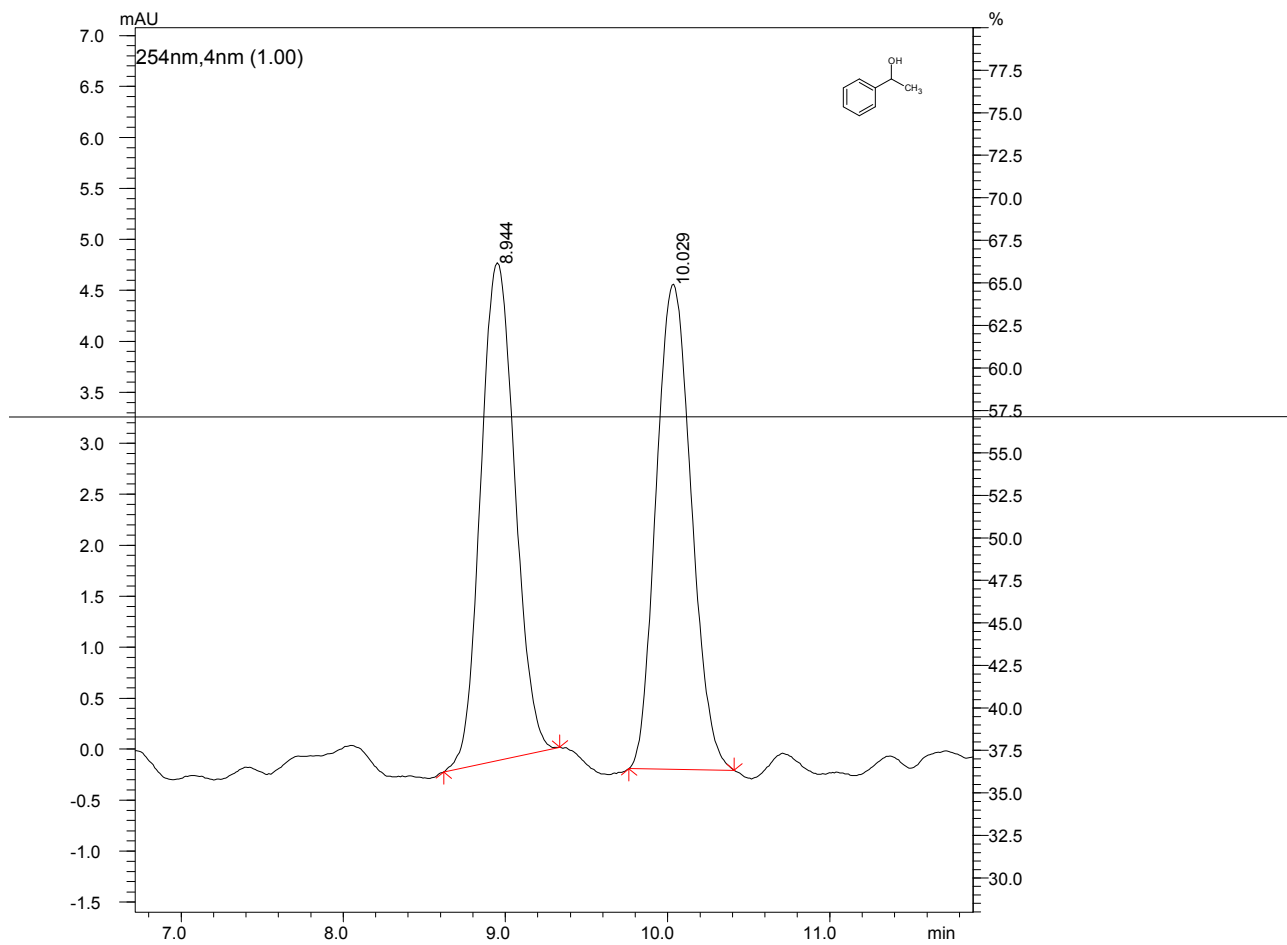
| | | | | | |
|---------|-------|---------------|-------|-------|-----------|
| RT5.096 | 5.096 | 81442651.8705 | 4.981 | 5.269 | Ch1 254nm |
| RT5.384 | 5.384 | 75568848.1295 | 5.280 | 5.579 | Ch1 254nm |

10% i-PrOH/Hex
1-fenüületanool ratsemaad



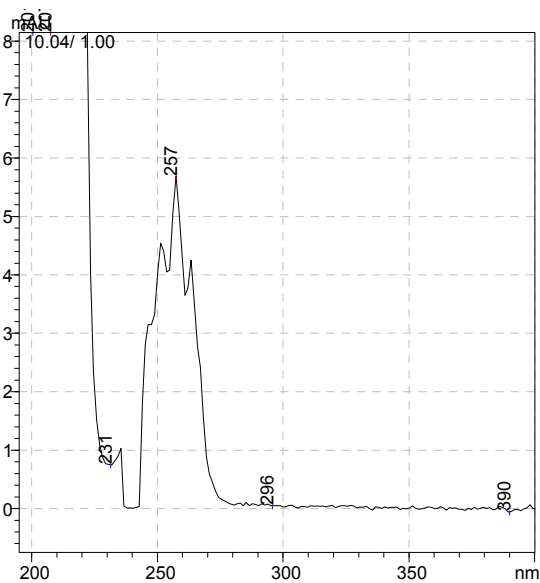
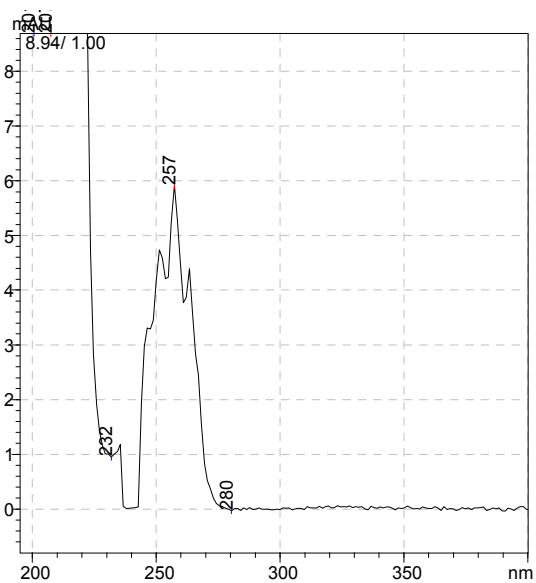
Lisa 22. Ratseemilise ühendi 24 HPLC kromatogramm 2)

1-ferüületanool-ratsemaadi kromatogramm (eluent 20% i-PrOH heksaanis)

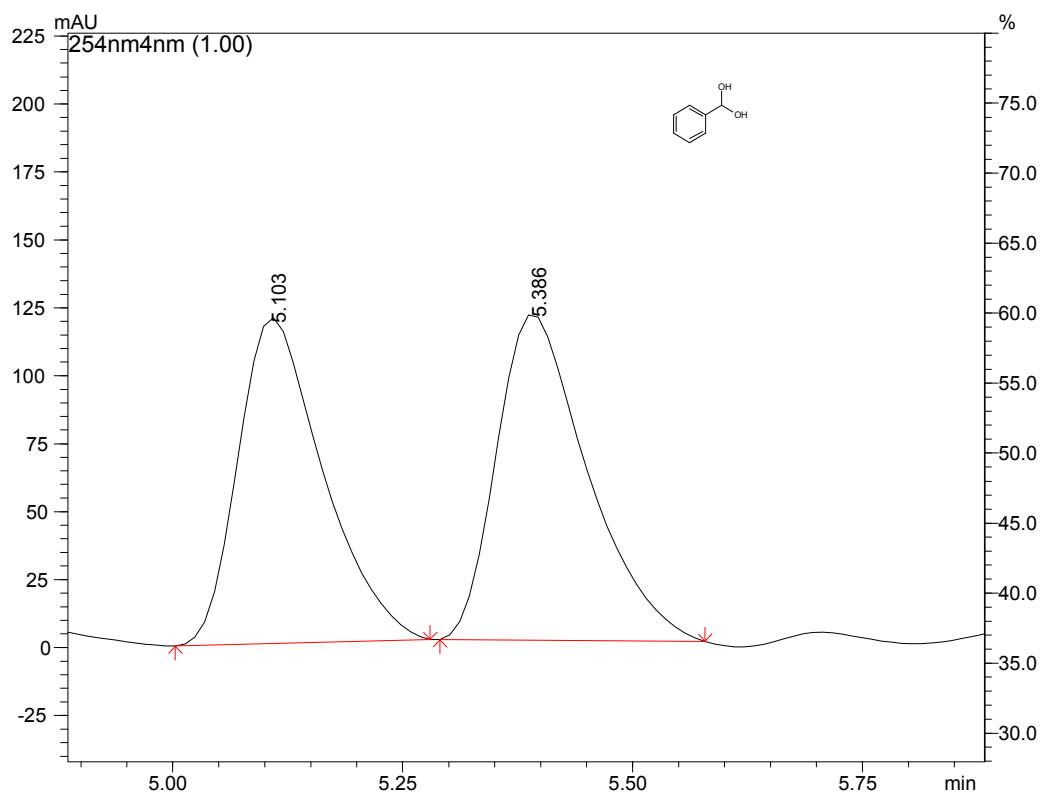


RT8.944 8.944 71764 49.9453 8.619 9.333 Ch2 254nm
 RT10.029 10.029 71921 50.0547 9.760 10.411 Ch2 254nm

20% i-PrOH
 SLA-22

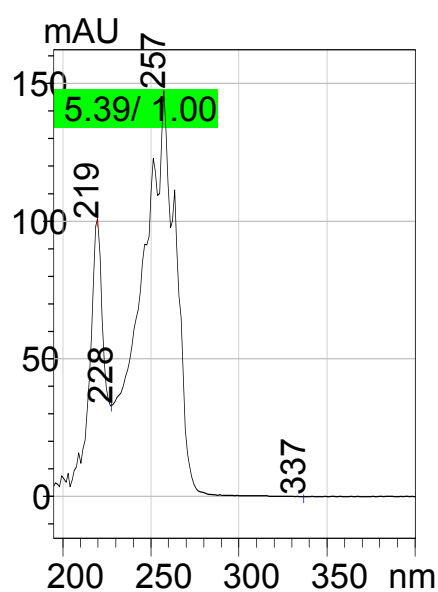
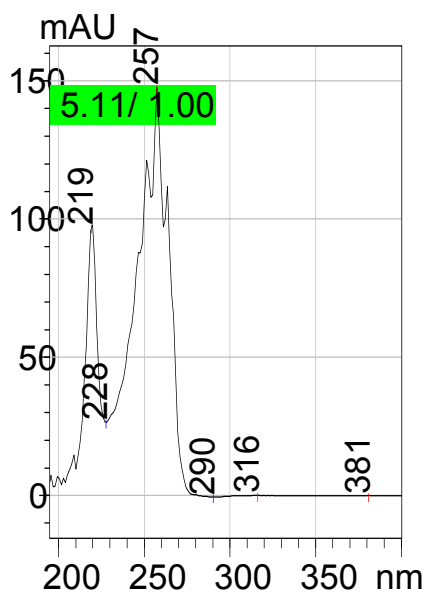


Lisa 23. Ligandi 3 asümmeetrilise vesinikülekande taandamise 1-fenüületanooli HPLC kromatogramm, reaktsioonis ligand 3-ga **reaktsiooni HPLC kromatogramm-1**



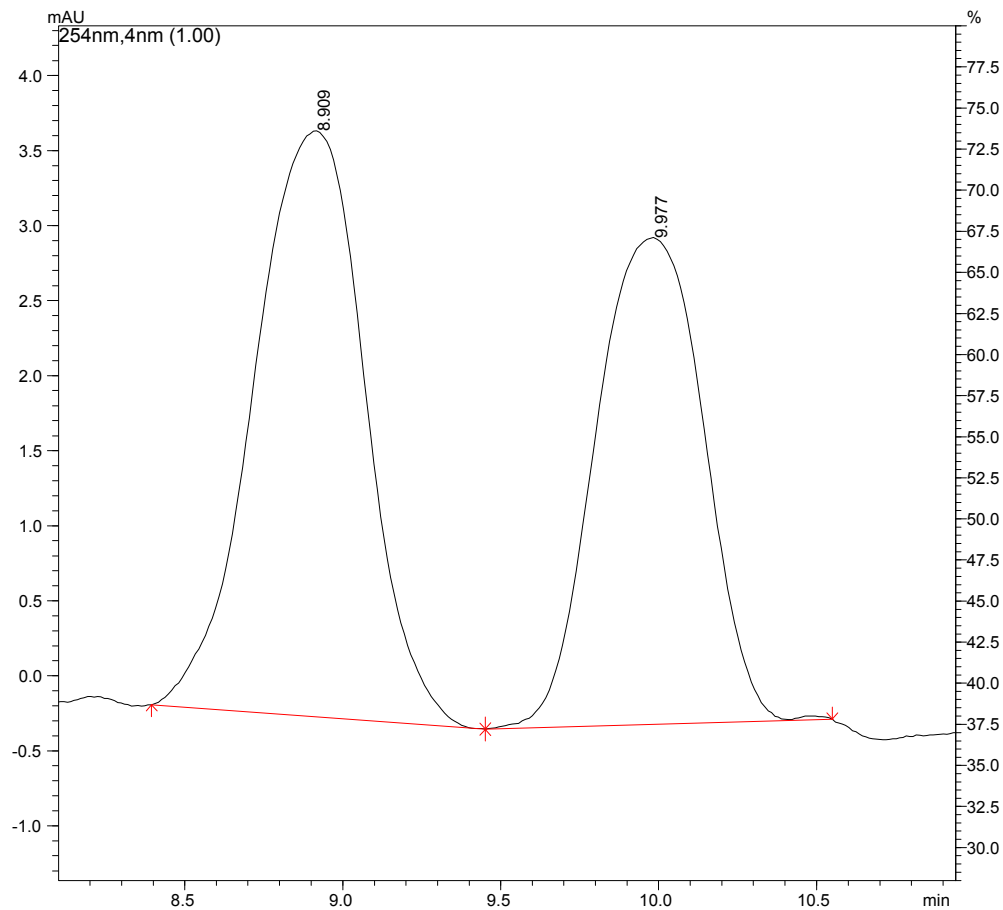
| | | | | |
|---------|-------|---------------|-------|-------|
| RT5.103 | 5.103 | 77240148.3906 | 5.003 | 5.280 |
| RT5.386 | 5.386 | 82377751.6094 | 5.291 | 5.570 |

10% i-PrOH
SLa-055

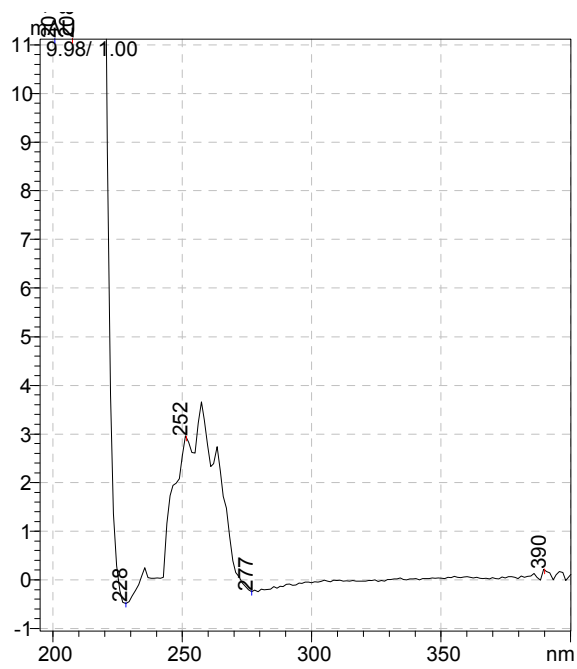
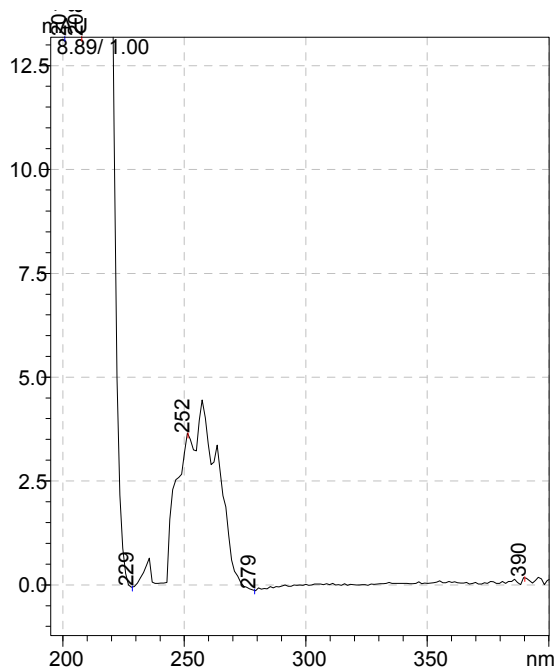


Lisa 24. Ligandi 8 asümmeetrilise vesinikülekande taandamise

reaktsiooni HPLC kromatogramm reaktsioon ligandiga 5

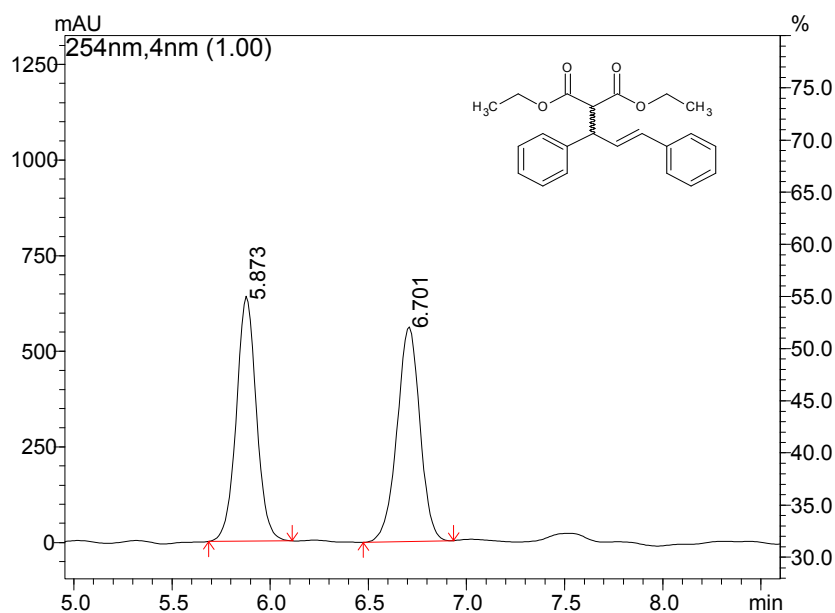


| | | | | | | | |
|---------|-------|-------|---------|-------|--------|-----|-------|
| RT8.909 | 8.909 | 95194 | 55.2231 | 8.395 | 9.451 | Ch1 | 254nm |
| RT9.977 | 9.977 | 77186 | 44.7769 | 9.451 | 10.549 | Ch1 | 254nm |



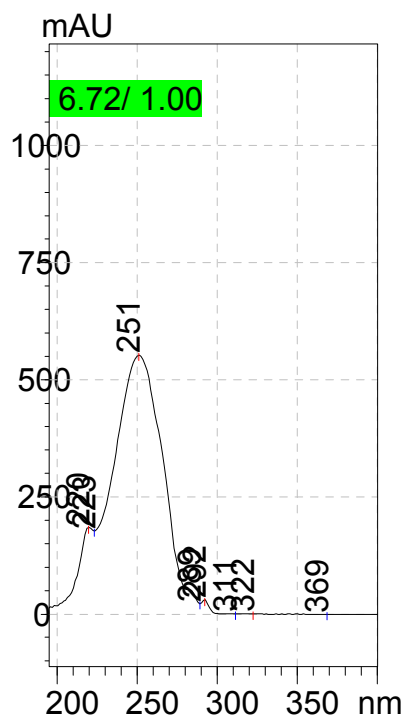
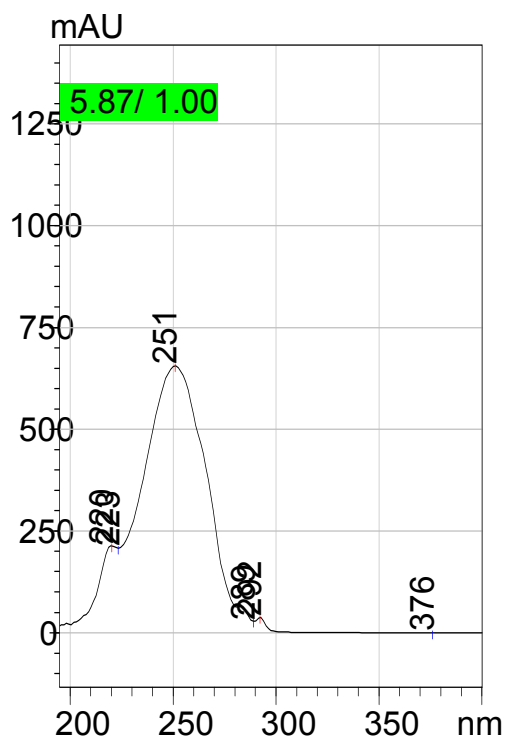
1,3-difenüülallüül(dietüülmalonaadi) ratsemaadi kromatogramm

Lisa 24. Ratseemilise ühendi 22 HPLC kromatogramm 1

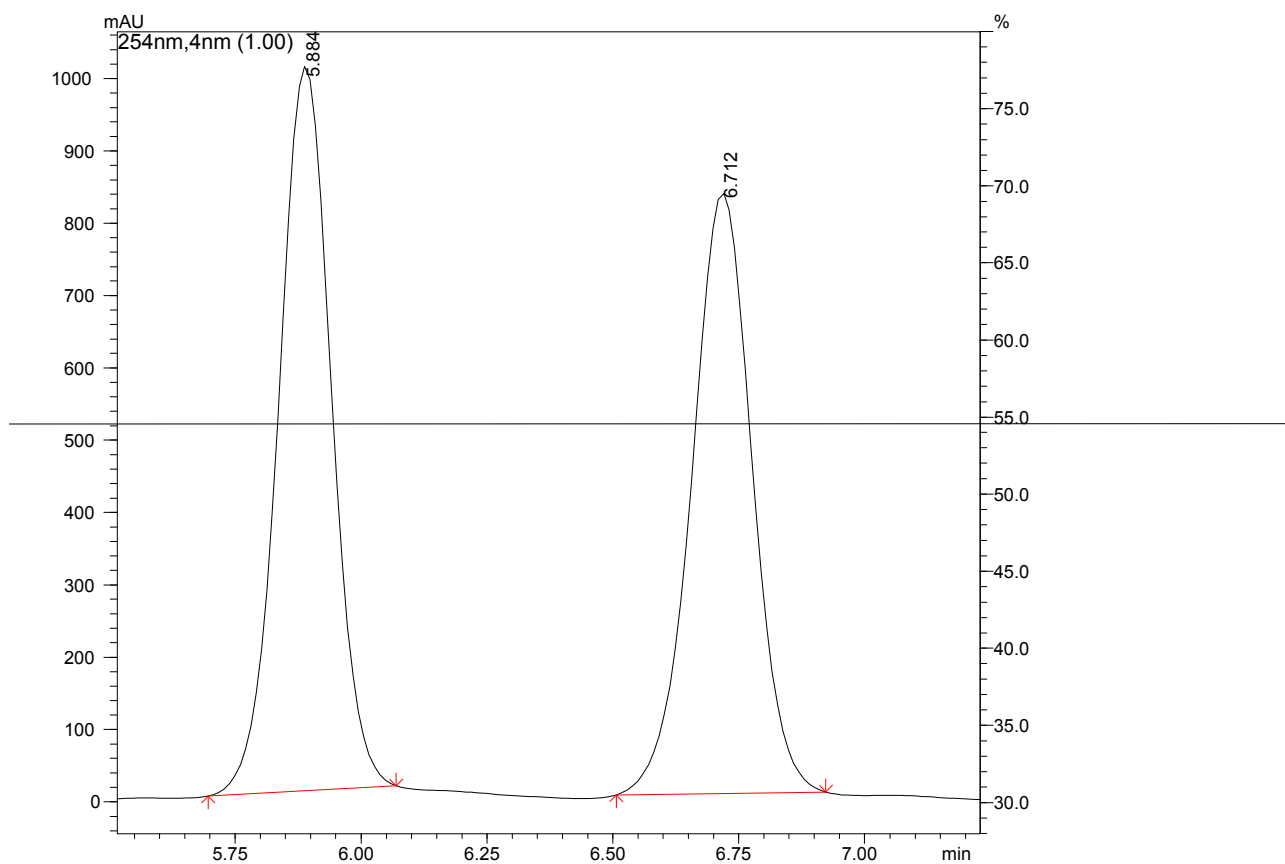


RT5.873 5.873 4552655 50.0819 5.68:
 RT6.701 6.701 4537770 49.9181 6.47:

10% i-PrOH/Hex
 Ratsemaat

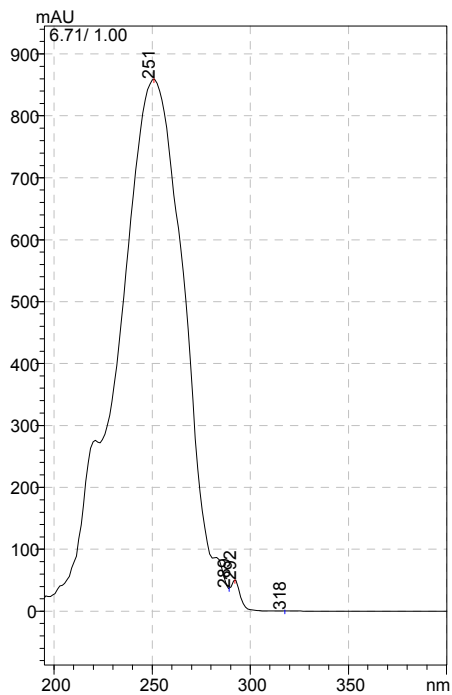
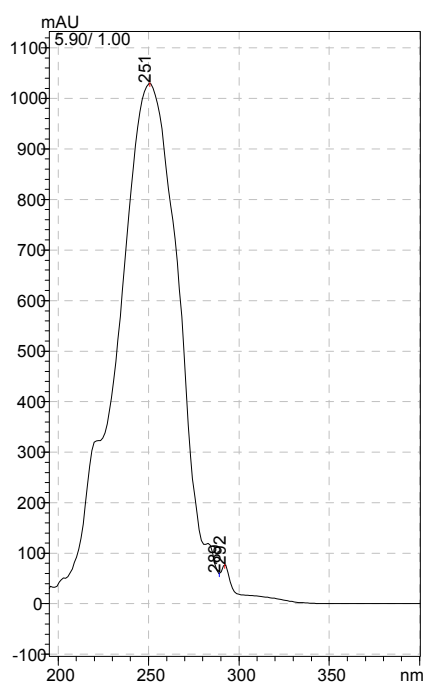


Lisa 25. Ligandi 3 katalüüsitud AAA HPLC kromatogramm 1



| | | | | | | |
|---------|-------|---------|---------|-------|-------|----|
| RT5.884 | 5.884 | 7334521 | 51.4218 | 5.696 | 6.069 | Ch |
| RT6.712 | 6.712 | 6928931 | 48.5782 | 6.507 | 6.923 | Ch |

SLa-081 asümmeetriline reaktsioon ligand 3-ga AAA



Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Siim Laanesoo,

(autori nimi)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose
ISOMANNIIDSETE LIGANDIDE RAKENDAMINE ASÜMMEETRILISES
SÜNTEESIS

,

(lõputöö pealkiri)

mille juhendaja on Lauri Toom,

(juhendaja nimi)

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
 3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **22.05.2017**